

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin im Klinikum Steglitz
Direktor: Professor Dr. med. Wilhelm Brosig

**Behandlungsergebnisse
beim Prostatakarzinom**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

KLAUS LECKING

aus Schwerte

1971



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin im Klinikum Steglitz
Direktor: Professor Dr. med. Wilhelm Brosig

B e h a n d l u n g s e r g e b n i s s e
b e i m P r o s t a t a k a r z i n o m

(Klinisch-statistische Untersuchungen am
Krankengut der Urologischen Klinik und
Poliklinik der Freien Universität Berlin
im Städt. Krankenhaus Westend (Direktor:
Prof. Dr. W. Brosig) von 1958 bis 1968)

Inaugural - Dissertation
zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Klaus Lecking
aus Schwerte

Referent: Professor Dr. med. A.-A. K o l l w i t z

Korreferent: Professor Dr. Dr. G. F u c h s



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 11. 6. 1971

Inhaltsübersicht

	Seite
I. Einleitung und Aufgabenstellung der vorliegenden Arbeit	6
II. Allgemeine Angaben über das Prostatakarzinom	8
A. Häufigkeit und Altersverteilung	8
B. Ätiologie und Pathogenese	10
C. Entwicklung und Metastasierung	11
D. Pathomorphologie	14
E. Symptomatologie	15
F. Diagnostik	15
1. Rektale Palpation	15
2. Biopsie	16
a) Perineale Freilegungsbiopsie	16
b) Perineale Nadelbiopsie ...	17
c) Transurethrale Elektresektion	17
3. Laboratoriumsbefunde	18
a) Aussagekraft der sauren und alkalischen Phosphatase im Serum	18
b) Bestimmung der Aldolase im Serum	19

	Seite
c) Bestimmung der 17-Keto-sterioide im Harn	20
d) Andere unspezifische Laborbefunde	20
4. Röntgendiagnostik	20
5. Zytodiagnostik	21
G. Therapie	22
1. Radikale (totale) Prostatektomie	22
2. Gegengeschlechtliche Hormonbehandlung und Orchiektomie	23
3. Adrenalektomie und Cortisonbehandlung	27
4. Hypophysenausschaltung	27
5. Chemotherapie	28
6. Strahlenbehandlung	29
7. Andere Hormone	29
H. Prognose	30
III. Eigene Untersuchungen	32
A. Auswahl des Untersuchungskollektivs und Gang der Untersuchung	32
B. Altersverteilung des Krankenguts	33
C. Relativer Anteil der Patienten mit Prostatakarzinom an der Gesamtzahl der Patienten mit prostatichen Erkrankungen	36

	Seite
D. Verteilung des Krankenguts aus pathomorphologischer Sicht ...	36
1. Histologische Manifestation	36
2. Klinische Stadien	38
3. Metastasierung	39
E. Verteilung der Symptome bei dem untersuchten Krankengut	41
F. Diagnostische Befunde	42
1. Palpationsbefunde	42
2. Laboratoriumsuntersuchungen	43
a) Bestimmung der Serum-phosphatasen	43
b) Bestimmung der Aldolase im Serum	44
c) Hämatologische Befunde .	45
3. Histologische Befunde	46
4. Röntgenologischer Nachweis von Metastasen	47
G. Therapie	47
1. Übersicht über die Formen der Behandlung bei 311 Patienten	48
2. Zusätzliche Formen der Behandlung	49

	Seite
a) Hypophysenausschaltung ...	49
b) Strahlenbehandlung	49
c) Antiandrogene Therapie in östrogenrefraktären Fällen	50
H. Behandlungsergebnisse	51
1. 3-Jahre-Überlebensdaten (differenziert nach Behand- lungsformen)	53
a) bei Patienten mit und ohne Metastasen	53
b) bei Patienten ohne Meta- stasen	54
c) bei Patienten mit Meta- stasen	54
2. 5-Jahre-Überlebensdaten (differenziert nach Behand- lungsformen)	56
a) bei Patienten mit und ohne Metastasen	56
b) bei Patienten ohne Meta- stasen	58
c) bei Patienten mit Meta- stasen	59
K. Todesursachen	60
L. Kontrolle der Therapie	61
IV. Diskussion	64
V. Zusammenfassung	70
VI. Literatur	72
Anhang	84

I. Einleitung und Aufgabenstellung der vorliegenden Arbeit

Seit ihrer Einführung durch HUGGINS und HERBST im Jahre 1940 hat sich - wie große amerikanische Statistiken (z.B. NESBIT u. BAUM; POOL u. THOMPSON) gezeigt haben - die gegengeschlechtliche Hormontherapie bei der Behandlung des Prostatakarzinoms als die Methode der Wahl erwiesen.

Bei einem Vergleich der Behandlungsergebnisse beim Prostatakrebs aufgrund internationaler Ergebnissstatistiken (NESBIT u. BAUM: 1818 Fälle; POOL u. THOMPSON: 1516 Fälle; JEWETT; COLBY) zeigte sich, daß die Raten der Drei-, Fünf- bzw. Zehnjahresheilungen in deutschen Statistiken (RÖHL: 400 Fälle; HEER: 1022 Fälle; GACA: 176 Fälle) von denen in vergleichbaren amerikanischen Statistiken nur unwesentlich abwichen.

Eine im Oktober 1967 erschienene Sammelstatistik aus 14 amerikanischen Krankenhäusern (THE VETERANS ADMINISTRATION RESEARCH GROUP), der über 2000 Fälle zugrunde liegen, führte nun zu dem überraschenden Ergebnis, daß die 5-Jahre-Überlebenszeit von Patienten, die mit Hormonen und Orchiektomie behandelt worden waren, zwar höher lag als in den obengenannten Statistiken, aber niedriger war als bei Patienten, die nur Placebos erhalten hatten.

Nach Auffassung der Autoren dieser Studie soll die jahrelange Behandlung mit Östrogenen zu cardiovasculären Schäden (Herzinfarkt, Angina pectoris und Kreislaufbeschwerden) führen, die die Lebensdauer verkürzen.

In der vorliegenden Arbeit soll nun versucht werden, anhand des Krankenguts der Urologischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend den Verlauf und das Ergebnis der bisher geübten Behandlung bei Patienten mit Prostatakarzinom statistisch zu erfassen und somit einen Beitrag zur Lösung des Problems der adäquaten Behandlung des Prostatakrebses zu leisten.

II. Allgemeine Angaben über das Prostatakarzinom

A. Häufigkeit und Altersverteilung

Das Karzinom der Vorsteherdrüse ist eine Krankheit des höheren Mannesalters, die nicht immer klinisch in Erscheinung tritt.

Vor dem 50. Lebensjahr ist das Prostatakarzinom eine seltene Erkrankung.

BUMPUS fand unter 1000 Fällen keinen einzigen Kranken unter 40 Jahren. Mit höherem Lebensalter nimmt der Prostatakrebs an Häufigkeit zu.

Die nach Altersgruppen zusammengestellten klinischen Statistiken weisen aus, daß über 95 % der Kranken älter als 50 Jahre sind (ANDERSEN; MAY; SZENDROI u. BALOGH; HEER u. Mitarb.).

Tab. 1: Häufigkeit des Prostatakarzinoms in bezug auf das Lebensalter

Alter (Jahre)	Häufigkeit		(in %)
	Nach ANDERSEN	Nach MAY	Nach HEER u. Mitarb.
bis 54	2,5	3.1	3.5
55-59	11.3	12.5	8.3
60-64	15.0	16.2	13.0
65-69	20.6	33.8	26.0
70-74	28.1	21.8	23.0
75-79	15.3	8.7	15.5
über 80	7.1	3.7	7.8

Die Untersuchungsergebnisse verschiedener Autoren (RICH; MOORE; BARON u. ANGRIST) haben gezeigt, daß 14-21 % aller Männer über 50 Jahre an einem Prostatakarzinom leiden.

Nach größeren Sektionsstatistiken (HORSTMANN; MOORE; HRYNTSCHAK) macht das Prostatakarzinom 15-20 % aller Prostataerkrankungen jenseits des 50. Lebensjahres aus, während es vor diesem Zeitpunkt nur etwa 1 % sind (TJADEN u. Mitarb.).

Bezüglich seiner Häufigkeit steht der Prostatakrebs an dritter Stelle aller malignen Neubildungen hinter dem Hautkrebs und den Karzinomen des Magen-Darmtrakts (VAN BUSKIRK u. KIMBROUGH; NEWMANN).

Denselben Autoren zufolge entfallen 12-15 % aller tödlich endenden Karzinome auf den Prostatakrebs.

Nach übereinstimmenden Berichten aus Klinik und Praxis nimmt die Zahl der an Prostatakrebs Erkrankten ständig zu (GACA). Die Ursache hierfür muß - ebenso wie bei anderen malignen Neubildungen im fortgeschrittenen Lebensalter - einerseits in der zunehmenden Lebenserwartung des Menschen gesehen werden, andererseits ist sie in den häufigeren Untersuchungen und den verbesserten Möglichkeiten der Diagnostik zu suchen (vgl. RÖHL u. HALLWACHS).

Die Lebenserwartung der Männer betrug in Deutschland:

1901/10	:	44.8 Jahre
1949/51	:	68.5 Jahre
1964/65	:	73.4 Jahre

(nach: Statistisches Jahrbuch der Bundesrepublik Deutschland)

B. Ätiologie und Pathogenese

Die Ursache des Prostatakarzinoms ist nicht bekannt. Der Auffassung älterer Autoren (SIMMONDS), daß sich der Prostatakrebs aus einer "hypertrophierten Drüse", also einem Adenom, entwickelt, steht heute die Meinung entgegen, daß sich das Prostatakarzinom unabhängig vom Adenom und an anderen Stellen der Drüse entwickelt (BROSIG,21; ALKEN; KLOSTERHALFEN).

Es besteht aber offenbar ein Zusammenhang zwischen der Balance der Sexualhormone und dem Wachstum des Karzinoms. So läßt sich sein Wachstum durch Geschlechtshormone in dem Sinne beeinflussen, daß es durch Überproduktion oder Injektion von Androgenen beschleunigt, nach Orchiectomie oder Östrogengaben jedoch gehemmt wird (HENLINE; HUGGINS, 64,65).

So soll auch noch kein Fall eines Prostatakarzinoms bei Eunuchen bekannt geworden sein (ANDERSEN).

Mit großer Wahrscheinlichkeit kann sich der Krebs der Vorsteherdrüse in jedem Teil der Drüse entwickeln. Der überwiegende Teil der malignen Tumoren entsteht jedoch im peripheren Teil der Prostata, also im Bereich der sogenannten "chirurgischen Kapsel" (SMITH; BROSIG,21; BIBUS). Dagegen sind die periurethralen Drüsen nur ausnahmsweise Ursprung eines Karzinoms (NAGEL u.BROSIG).

GERATHLY u. BOYD fanden, daß das Karzinom zu 75 % seinen Ursprung im Hinterlappen und nur zu 10-30% in den Seitenlappen der Prostata hat.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch MOORE sowie MOOR und GAYNOR. Die Frage der karzinomatösen Entartung des Prostataadenoms ist umstritten (HORSTMANN; ALBERTINI);

man ist jedoch heute der Ansicht, daß es sich hierbei um ein Übergreifen des Tumors über die Kapsel in das adenomatöse Gewebe handelt (Carcinoma im Adenom) (BROSIG,21; SMITH; ALKEN).

C. Entwicklung und Metastasierung

Vom posterolateralen Teil der Drüse, also im Bereich der sogenannten "chirurgischen Kapsel" ausgehend, breitet sich der Tumor über die ganze Kapsel aus.

Nach Durchbrechung der Kapsel werden häufig die Samenblasen und das umgebende Gewebe infiltriert. Dabei kann es auch zum Einbruch in die Blase und zur Ummauerung der Ureteren kommen (YOUNG). Die DEVONVILLIERS' sche Faszie wird gewöhnlich nicht infiltriert; somit überschreitet der Tumor auch nicht die Rektumwand (SMITH; BROSIG,21).

Der Häufigkeit nach erfolgt die Infiltration der Umgebung in folgender Reihenfolge: 1. Harnblase; 2. Samenblasen; 3. Bindegewebe; 4. kleines Becken (SZENDROI u. BALOGH).

Tab. 2: Übergreifen des Prostatakrebsses auf die Umgebung
(nach: SZENDROI u. BALOGH)

Kapsel	100.C %
Samenblasen	22.6 %
Harnblase	37.0 %
Beckenknochen	9.4 %

Während die Infiltration der unmittelbaren Umgebung der Drüse "per continuitatem" erfolgt (SZENDROI u. BALOGH), kommt es zur Bildung von Fernmetastasen auf

dem Wege der lymphogenen und hämatogenen Metastasierung. Auf lymphogenem Wege werden nach Einbruch des Tumors in die regionären Lymphgefäße vor allem die vesikalen, sakralen, iliakalen, lumbalen, gelegentlich auch die supraclaviculären und mediastinalen Lymphknoten befallen (SMITH; SAPHIR).

Zur Bildung von Knochenmetastasen - vor allem in den Beckenknochen, in der unteren Lendenwirbelsäule, im Femur, in den Rippen, im Schädel und im Knochenmark - kommt es auf dem Wege der hämatogenen Metastasierung über die Vv. vertebrales (SMITH; GRAVES u. MILITZER).

Eine Aussaat des Tumors in Lunge und Leber wird seltener beobachtet.

Tab. 3: Häufigkeit der Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom
(nach: GRAVES u. MILITZER)

Lokalisation	%
Becken u. os sacrum	85,1
Lendenwirbelsäule	59,2
Femur	34,8
Brustwirbelsäule	23,4
Rippen	22,2

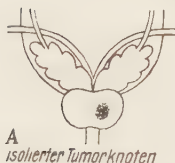
Bei den Knochenmetastasen handelt es sich meist um osteoblastische Formen, während osteoklastische (osteolytische) Metastasen selten vorkommen (BRENDLER).

BIBUS beobachtete ganz vereinzelt Knochenmetastasen ohne sichtbare Veränderung in der Knochenstruktur (osteoneutrale Metastasen).

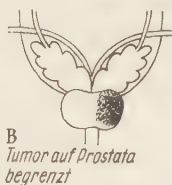
Nach NESBIT u. PLUMB sowie COLBY liegen in 30-40 % der Fälle mit Prostatakarzinom bereits Metastasen vor, wenn die Diagnose gestellt wird.

60 % der Metastasen entfallen auf Knochen und Lymphknoten, ca. 30 % auf die inneren Organe (Lunge, Leber, Pleura pulmonalis)(BOEMINGHAUS).

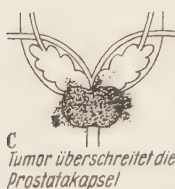
Klinisch läßt sich die Tumorausbreitung wie folgt klassifizieren¹⁾:



Stadium A: Isolierter Tumorknoten



Stadium B: Tumor auf die Prostata begrenzt



Stadium C: Tumor überschreitet die Prostatakapsel



Stadium D: Wie C mit Fernmetastasen

Abb. 1: Die Stadien des Prostatakarzinoms
(nach KAUFMAN, ROSENTHAL u. GOODWIN)

1) Die VETERANS ADMINISTRATION Studiengruppe nimmt eine ähnliche Einteilung des Karzinoms nach klinischen Stadien vor.

In den Stadien A und B ist das Karzinom noch radikal operabel, in den Stadien C und D ist es inoperabel.

D. Pathomorphologie

Pathologisch-histologisch lassen sich die Formen des Prostatakarzinoms wie folgt klassifizieren:

1. Adenocarcinom
 2. Carcinoma solidum (simplex bis scirrhosum, je nach Anteil des Epithels.
Die epithelialen Anteile können papillär angeordnet, aber auch anaplastisch sein)
 3. Indifferente Karzinome (Undifferenzierte Mischformen)
- (LEWIS; WILDBOLZ; OBERNDORFER; ALBERTINI)

Der am häufigsten vorkommende Typus ist das Adenokarzinom, welches ca. 60 % aller diagnostizierten Formen ausmacht (STAUBILTZ; KIMBROUGH; HEER u. Mitarb.; BUCHBERGER u. KRACHT). Auf den Typus des Carcinoma solidum (simplex bis scirrhosum) entfallen ca. 30 % aller diagnostizierten Karzinome; die undifferenzierten Mischformen kommen in einer Häufigkeit von ca. 10 % vor (STAUBITZ).

Der feingewebliche Aufbau des Karzinoms ist für die Prognose und Überlebenszeit von weitgehender Bedeutung. Die polymorphzellig-soliden Formen (Ca.sol.) haben eine viel schlechtere Prognose als die reifzelligen adenomatösen Formationen (Adeno-Ca.), da sie schnell proliferieren und viel häufiger metastasieren (POOL u. THOMPSON; HEER u. Mitarb.).

BINSORFER u. BURKERT errechneten für ihr gesamtes Krankengut eine 5-Jahre-Überlebenszeit von 37 %, bei den ausdifferenzierten alveolär-drüsigen Karzinomen lag sie jedoch bei 57 %.

E. Symptomatologie

Der beginnende maligne Prozeß verläuft anfangs völlig asymptomatisch und verursacht dann bei ca. 65 % aller Kranken dieselben Erscheinungen wie die sogenannte Prostatahypertrophie, nämlich dysurische Beschwerden.

Verzögerter und erschwerter Miktionsbeginn, schwacher Harnstrahl, terminales Nachträufeln, Pollakisurie, Nykturie, Algurie sowie Harnverhaltung und Infektion sind die häufigsten Erscheinungen (NAGEL u. BROSIG; SMITH).

Häufig manifestiert sich das Karzinom erst, wenn es bereits zu einer Disseminierung des Tumors gekommen ist. Es kommt zu ischalgiformen bis in die Sakralregion ausstrahlenden Schmerzen, Gewichtsverlust, Inappetenz, Anämie, Kachexie, pathologischen Frakturen sowie zum Anschwellen der supraclaviculären und inguinalen Lymphknoten.

Im Falle einer Infiltration von Blase oder Harnröhre kommt es zur Makrohämaturie, bei Ummauerung der Ureteren zur Niereninsuffizienz (Urämie).

F. Diagnostik

1. Rektale Palpation

Die wichtigste und einfachste diagnostische Maßnahme ist nach wie vor die rektale Palpation.

Testet man bei der rektalen Untersuchung eine große, "steinharte", höckerig-derbe gegen das periprostat-

sche Gewebe nicht mehr abgrenzbare Drüse mit unregelmäßiger Oberfläche, so ist die Karzinomdiagnose in 90 % der Fälle richtig (BROSIG,21; VAN BUSKIRK; COLBY; YOUNG).

Wenn der Tumor die Kapsel überschreitet (Stadium C), wird die Prostata zur Umgebung fixiert und verliert ihre Beweglichkeit. Unter Einbeziehung der Samenblasen und unter Verwachsen mit der Rektumwand bildet sich eine harte, oft "steinharte", derb-höckerige unbewegliche Geschwulstmasse aus (KLIKA; SZENDROI u. BALOGH).

Im Frühstadium des Karzinoms finden sich häufig isolierte oder multilokuläre glatte, knorpelharte Knötchen oder Indurationen. Da es sich hierbei auch um benigne Adenomknötchen, chronische Infiltrationen oder Prostatakonkremente handeln kann, sind weitere differentialdiagnostische Maßnahmen zur sicheren Krebsdiagnose erforderlich (GACA u. Mitarb.; BUCHBERGER u. KRACHT).

2. Biopsie

In allen unklaren Fällen ist es notwendig, die Diagnose durch eine Probepunktion oder Probeexzision aus dem verdächtigen Bezirk zu stellen.

a) Perineale Freilegungsbiopsie

Nach übereinstimmender Ansicht (BROSIG,21; KIMBROUGH; COLBY; JEWETT) sind die perineale Freilegung der Prostata und die Exzision von Gewebe unter Sicht des Auges aus dem karzinomverdächtigen Bezirk als sicherste Methode zur Diagnose eines Prostatakarzinoms anzusehen.

Man kann aus dem gewonnenen Material sofort Gefrierschnitte anfertigen lassen und bei positivem Befund - falls indiziert - die radikale Prostatektomie anschließen (GOODWIN).

b) Perineale Nadelbiopsie

Die perineale Nadelbiopsie, bei der die Prostata mit einer dicken Nadel (VIM-SILVERMAN) vom Damm oder Rektum her punktiert wird, ist wesentlich einfacher auszuführen als die Freilegungsbiopsie.

Bei dieser Methode, deren Treffsicherheit KAUFMAN mit 70 % angibt, besteht jedoch die Gefahr, daß der karzinomatöse Knoten mit der Nadel verfehlt wird und normales oder adenomatöses Gewebe getroffen wird (KAUFMAN, 70; COLBY; KIMBROUGH).

Aus diesem Grund empfiehlt KAUFMAN, wenn das Ergebnis der ersten Nadelbiopsie negativ ist, zur Sicherung der Diagnose eine zweite Punktion anzuschließen.

Auf die Möglichkeit einer Frühdiagnose des Prostatakarzinoms, mit Hilfe der Nadelbiopsie nach der Methode von FRANZEN wird auf S. 21 näher eingegangen.

c) Transurethrale Elektroresektion

Der Wert der transurethralen Elektroresektion für diagnostische Zwecke ist begrenzt.

Die Probeexzision ist zwar einfach auszuführen, birgt jedoch den Nachteil in sich, daß ein negativer histologischer Befund ein beginnendes Karzinom der Prostata nicht ausschließt, da der dorsale Anteil der Drüse, in dem sich der Tumor in 70 % der Fälle entwickelt, mit dieser Methode nicht erfaßt wird.

Die Gewebsentnahme führt erst dann zu einem positiven Befund, wenn das Karzinomgewebe schon den urethralen Anteil der Prostata infiltriert hat (GACA u. Mitarb.; BUCHBERGER u. KRACHT).

3. Laboratoriumsbefunde

a) Aussagekraft der sauren und alkalischen Phosphatase im Serum

Für die Diagnose des Prostatakarzinoms hat die Bestimmung der Serumphosphatasen eine gewisse Bedeutung erlangt. Unter dem Einfluß der in den Hoden gebildeten Androgene produziert das gesunde drüsige, aber auch das krebsig entartete Gewebe der Prostata Enzyme, die aus organischen Phosphorverbindungen Phosphationen abspalten.

Die Aktivität der sauren Phosphatase, deren pH-Optimum zwischen pH 5 und 5.5 liegt, entspricht beim nicht metastasierenden Karzinom der der normalen Prostata; sie kann bei anaplastischen Karzinomen sogar vermindert sein (BURKERT; EHRLICH u. ZIMMER; BUCHBERGER u. KRACHT).

Eine stärkere und auch bei wiederholter Untersuchung nachweisbare Erhöhung der sauren Phosphatase deutet darauf hin, daß das Karzinom die Prostatakapsel überschritten hat, und daß es zu einer Infiltration der Umgebung bzw. Metastasierung in die Lymphknoten, Knochen oder Weichteile gekommen ist.

Bei der Beurteilung der Phosphatasewerte¹⁾ muß jedoch - wie umfangreiche Untersuchungen (NESBIT u. BAUM, 95; RAABE; FLEMMING; EGGELING u. HEISE) gezeigt haben - berücksichtigt werden, daß die saure Serumphosphatase

1) Normalbereich der Phosphatasen		(in verschiedenen Einheiten):	
saure Serum- phosphatase	Einheit	Alk.Serum- phosphatase	Einheit
0.35 - 0.65	mMol E	0.1 - 0.4	mMol E
7 - 18	mU/ml	20 - 48	mU/ml
0.5 - 2.5	K.A.E.	5 - 13	K.A.E.

in ca. 30 % der Fälle mit nachweisbaren Metastasen und in 70 % ohne Metastasen nicht erhöht ist.

Zu einer Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Serum, deren Aktivitätsoptimum zwischen pH 9 und 9.5 liegt, kommt es bei allen Prozessen mit gesteigerter Osteoblastentätigkeit (Rachitis, M. Paget, Knochensarkom, Ostitis fibrosa Recklinghausen, Osteomalazie, osteoblastische Knochenmetastasen).

Hinsichtlich der Karzinomdiagnostik handelt es sich somit um eine unspezifische Reaktion, deren Aussagekraft durch weitere differentialdiagnostische Maßnahmen erhöht werden muß. Erst bei signifikanter Erhöhung sowohl der sauren als auch der alkalischen Phosphatase im Serum kann man mit großer Sicherheit auf das Vorliegen von Knochenmetastasen schließen (ZIMMER u. EIRLICH).

b) Bestimmung der Aldolase im Serum

Seit einiger Zeit wird auch die Aldolase zur Diagnose des Prostatakarzinoms mitherangezogen (HILL u. LEWY; SIEBLEY, FLEISCHER u. HIGGINS).

Die Aldolase ist ein glykolytisches Enzym, welches vorwiegend in der Leber gebildet wird. Sie hat Bedeutung für die aerobe Glykolyse des Tumorgewebes.

Nach BAKER u. GOVAN soll es bei Wachstum des Karzinoms zu einer erhöhten Aktivität der Aldolase im Serum kommen, die nach Behandlung mit Östrogenen oder nach Entfernung der Prostata wieder auf den Normalwert absinkt. Bei der Bestimmungsmethode nach BRUNS sind Werte von 3 - 8 E. normal.

Die Kontrolle der Aldolase im Serum wurde auch bei einem Teil der in der Urologischen Klinik der Freien Universität behandelten Patienten durchgeführt. Darauf wird unten näher eingegangen.

c) Bestimmung der 17-Ketosteroide im Harn

Die Bestimmung der 17-Ketosteroide ist diagnostisch von geringem Wert.

SZENDROI u. BALOGH fanden bei der Bestimmung des 17-Ketosteroidspiegels im Urin von Kranken mit Prostatakarzinom keine wesentlichen Abweichungen der Werte von den Durchschnittswerten gleichaltriger gesunder oder an einem Prostataadenom leidender Männer.

Zu ähnlichen Ergebnissen führten auch die Untersuchungen von WOJEWSKI.

Auch ein Vergleich der Steroidausscheidung der behandelten Prostatakarzinomfälle mit der Ausscheidung bei unbehandelten Kranken zeigte keine signifikanten Unterschiede (SZENDROI u. BALOGH; KLOSTERHALFEN u. Mitarb., 79).

d) Andere unspezifische Laborbefunde

Weitere gebräuchliche laborchemische Untersuchungsmethoden, so die Bestimmung der Blutsenkungsgeschwindigkeit, des Hämoglobingehalts, des Harnstoff-N im Serum, die Kontrolle des Hämatokritwertes sowie die Elektrophorese der Serumeiweißstoffe sind unspezifisch; sie können aber dazu beitragen, die Ergebnisse aussagekräftigerer diagnostischer Maßnahmen zu erhärten.

4. Röntgendiagnostik

Die Tatsache, daß bei einem Drittel der an Prostatakrebs leidenden Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Knochen- oder Weichteilmetastasen vorhanden sind (SZENDROI u. BALOGH), hebt die Bedeutung der röntgenologischen Untersuchung des Skelettsystems und der Lungen hervor.

Bei einer Lungenübersichtsaufnahme können Metastasen in den Hiluslymphknoten, in den Lungen und den Rippen erkannt werden, während eine Beckenleeraufnahme die typischen osteoplastischen Metastasen eines Prostatakarzinoms in den Beckenknochen, in der Lendenwirbelsäule und im Femurkopf nachweist.

5. Zytodiagnostik

Die zytologische Untersuchung des Prostatasekrets auf karzinomatöse Zellen nach der Methode von PAPANICOLAOU u. TRAUT hat zumindest für die Frühdiagnose des Prostatakarzinoms keine große Bedeutung erlangt (KAUFMAN u. Mitarb., 70).

Wenn schließlich bösartige Zellen im Sekret nachweisbar sind, ist das Karzinom in der Regel so weit fortgeschritten, daß sich die Diagnose bereits klinisch stellen läßt (SMITH; HEER u. Mitarb.).

Wesentlich bessere Ergebnisse hinsichtlich einer Frühdiagnose lassen sich mit Hilfe der perinealen Aspirationsbiopsie und der anschließenden zytologischen Auswertung erzielen, wie sie 1932 von FERGUSON durchgeführt wurde und später von FRANZEN und seinen Mitarbeitern (FRANZEN-NADEL) weiterentwickelt wurde.

Die Aspirationsbiopsie zeichnet sich neben ihrer hohen Treffsicherheit dadurch aus, daß sie keine Narben hinterläßt und für den Patienten fast schmerzlos ist (KELAMI).

G. Therapie

Für die Therapie des Prostatakarzinoms kommen folgende Möglichkeiten infrage (BROSIG, 23):

1. Radikale operative Entfernung der Prostata einschließlich der Samenblasen.
2. Behandlung mit gegengeschlechtlichen Hormonen in Verbindung mit der Orchiektomie zur Ausschaltung der Androgene.
3. Adrenalektomie bzw. Cortisonbehandlung.
4. Hypophysenausschaltung.
5. Chemotherapie.
6. Strahlenbehandlung.

Die Wahl der Therapie und ihr Erfolg hängen in entscheidendem Maße davon ab,

1. in welchem klinischen Stadium mit der Behandlung des Karzinoms begonnen wird;
2. ob schon Fernmetastasen vorhanden sind;
3. um welchen Typus des Karzinoms es sich handelt, denn es gibt in 20 % der Fälle primär hormonresistente (anaplastische) Karzinome;
4. wie alt der Patient ist, denn Männer älter als 70 Jahre kommen für die Radikaloperation nicht mehr infrage.

(BROSIG u. KOLLWITZ, 24; SMITH; BRENDLER; KLIKA)

1. Radikale (totale) Prostatektomie

Die einzige Möglichkeit, eine Dauerheilung zu erzielen, besteht in der totalen Entfernung der Prostata (BROSIG, 21).

Ein solcher Eingriff ist jedoch nur indiziert, wenn

1. der Patient nicht älter als 70 Jahre ist;
2. das Karzinom die Kapsel nicht überschritten hat;
3. keine Fernmetastasen nachweisbar sind;
4. der Wert der sauren Phosphatase im Serum nicht erhöht ist.

(BROSIG u. KOLLWITZ, 24; GACA)

Angaben von BROSIG, 21; SMITH; YOUNG u. JEWETT zufolge erfüllen jedoch nur 5-15 % der Patienten mit Prostatakrebs diese Voraussetzungen.

Die Zahl der noch operablen Patienten steigt aber auf über 50 % an, wenn eine regelmäßige rektale Untersuchung bei Männern über 45 Jahre durchgeführt wird (VAN BUSKIRK; KIMBROUGH). Auf die Technik der gebräuchlichen Operationsverfahren, der perinealen oder der retropubischen radikalen Prostatektomie soll im Rahmen dieser Arbeit nicht näher eingegangen werden.

Die Elektrokresektion des Prostatakarzinoms ist lediglich als palliative Maßnahme anzusehen.

Seit Einführung der Hormontherapie ist sie bei der Behandlung des Prostatakrebses nur dann noch indiziert, wenn schwere dysurische Störungen vorliegen, die sich trotz Hormonbehandlung - etwa in östrogenrefraktären Fällen - nicht zurückbilden.

Außerdem ermöglicht dieser Eingriff, biotisches Material zur histologischen Untersuchung zu gewinnen (BROSIG, 21).

2. Gegengeschlechtliche Hormonbehandlung und Orchiektomie

Die theoretischen Grundlagen der hormonalen Therapie gehen auf HUGGINS u. Mitarb. (1940) zurück, welche nachwiesen, daß die männlichen Sexualhormone (Androgene) einen stimulierenden Einfluß auf die Entstehung, Ent-

wicklung und das Wachstum des Prostatakarzinoms haben, während eine antiandrogene Behandlung (mit Östrogenen) das Tumorstadium hemmt.

Ungeklärt ist die Frage, warum die hormonelle Therapie nur in 80-85 % der Fälle erfolgreich ist, während 15-20 % aller Prostatakarzinome durch hormonelle Maßnahmen nicht zu beeinflussen sind (BROSIG, 21; MARTZ, 85; BRENDLER; VAHLENSIECK).

Die gegengeschlechtliche Hormonbehandlung wird mit natürlichen Hormonen, synthetischen Östrogenen oder östrogenwirksamen Substanzen (Stilbene) durchgeführt.

Östrogene mit langer Wirkungsdauer (Depotpräparate) wie Polyestradiolphosphat (Estradurin^(R)) oder Östradiolundecylat (Progynon-Depot^(R)) haben den Vorteil, daß sie in monatlichen Abständen appliziert werden können (RÖHL; BIRKE).

Diaethylstilböstroldiphosphat (Stilphostrol^(R)) hat sich besonders bei der Kontrolle akuter Exacerbationen bewährt (BRENDLER).

Besondere Wirkung sollen die phosphorylierten Diaethyldioxystilbene (Honvan^(R)) haben, die sich neben ihrer antiandrogenen Wirkung durch starke zytostatische Eigenschaften auszeichnen (KLOSTERHALFEN, 76, 77; DRUCKREY u. RAABE; KLETSCHKE).

Eine unerläßliche Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie ist die kontinuierliche und lebenslange Östrogenbehandlung, da eine Unterbrechung der Behandlung nicht nur eine Therapieresistenz sondern auch eine gesteigerte Malignität zur Folge hat (KOLLWITZ u. KRACHT; RÖHL).

Bisher war es üblich, mit der Hormonbehandlung unmittelbar nach Feststellung der Diagnose zu beginnen, falls eine radikale Operation nicht mehr möglich war.

Jüngste amerikanische Untersuchungsergebnisse (V.A.-Studie) haben jedoch dazu geführt, daß man zum Teil davon abgeht, sofort mit der Hormonbehandlung zu beginnen, und Östrogene erst dann gibt, wenn der Prostatakrebs Beschwerden (Algurie, Abflußbehinderung, Metastasen) verursacht (BROSIG,25).

Übereinstimmend wird in der Literatur von guten Erfolgen der gegengeschlechtlichen Hormontherapie beim Prostatakarzinom berichtet (NESBIT u. BAUM,94; BRENDLER; RÖHL; BIBUS; HEER u. Mitarb.; VAHLENSIECK; HASCHE-KLÜNDER).

Wenn es auch nie zu einer Dauerheilung des Karzinoms kommt, so wird doch bei den meisten Patienten eine wesentliche Verlängerung des Lebens erzielt.

Die Lebenserwartung derart behandelter Patienten über 70 Jahre unterscheidet sich kaum noch von der gleichaltriger gesunder Männer (VAHLENSIECK; RÖHL; GACA; ZINNER).

Offen ist die Frage, inwieweit eine kontinuierliche Östrogenbehandlung zu Herzerkrankungen und cardiovascularen Schäden führt und somit die Sterblichkeit erhöht.

Es werden dabei eine Natriumretention sowie Änderungen im Blutgerinnungsmechanismus vermutet, eine Theorie, die bisher noch nicht endgültig geklärt werden konnte (V.A.-Studie).

Bei ca. 15 % aller Prostatakarzinome besteht eine primäre Östrogenresistenz (HUGGINS,64,65; BROSIG,21; BRENDLER), die PYTEL u. FIRESTATTER auf eine Störung des Stoffwechsels bei Leberinsuffizienz zurückführen.

Das sekundäre Versagen der Östrogentherapie, das in der Regel erst nach zwei- bis dreijähriger Behandlungsdauer auftritt (BRENDLER), wird auf eine kompensatorische

Hypertrophie der Nebennierenrinde oder auf eine chemische Mutation der Krebszelle zurückgeführt (MÜNGER; vgl. auch NAGEL u. BROSIG).

Eine optimale Dosierung der Hormonpräparate ist durch die Bestimmung und Kontrolle des karyopyknotischen Indexes (KPI) möglich, wobei der Prozentsatz der im Phasenkontrastbild sichtbaren pyknotischen Kerne im Abstrichpräparat aus der fossa navicularis urethrae bestimmt wird (BUCHBERGER u. BAUCHWITZ; GOTTHARDT u. LINDSTRÖM). Hierauf wird im einzelnen auf S. 61 eingegangen.

Fast immer muß mit Nebenwirkungen der Östrogentherapie gerechnet werden.

Es kommt zu psychischen Effekten der Feminisierung, Nachlassen von Libido und Potenz, Gynäkomastie, gelegentlich auch zu Schwindel, Erbrechen und Knöchelödem (SMITH; BRENDLER; GACA).

Da die Fähigkeit der LEYDIG'schen Zwischenzellen, Androgene zu produzieren, trotz jahrelanger Östrogenzufuhr erhalten bleibt und es in vielen Fällen zu Rezidiven kommt, wird auf Grund der bisherigen Erfahrungen gefordert, die Androgenbildungsstellen durch Orchiektomie auszuschalten (SCOTT; NAGEL u. BROSIG; KLOSTERHALFEN, 77, 78; KOLLWITZ, 82; RÖHL).

Die Orchiektomie hat den Vorteil eines schnell einsetzenden Effektes, der Einfachheit der Methode und der Vermeidung von Nebenwirkungen, wie sie bei der hormonellen Kastration (antiandrogene Therapie) auftreten können.

Die Orchiektomie vermag jedoch nicht die Östrogenbehandlung zu ersetzen, sondern ist nur in Verbindung mit der Hormontherapie eine wirksame Methode zur Behandlung des nicht mehr radikal operablen Prostatakarzinoms (BROSIG, 23; SMITH; SCOTT; BRENDLER; KOLLWITZ, 22).

3. Adrenalektomie und Cortisonbehandlung

Bei den Patienten, die entweder primär östrogenfraktär sind oder es im Laufe der Behandlung werden, empfiehlt HUGGINS die doppelseitige Nebennierenexstirpation, um somit nach der Orchiektomie das zweite Glied der Hormonkette auszuschalten.

Diese Operation ist jedoch im Verhältnis zu dem zu erwartenden Erfolg ein großer belastender Eingriff und stellt bei dem allgemein hohen Alter und reduzierten Allgemeinzustand der Patienten ein beträchtliches Trauma dar (BROSIG, 21; MARTZ, 85; RÖHL; KLOSTERHALFEN, 77).

Außerdem hat der totale Ausfall der Nebennierenrinde die ADDISON-Krankheit mit allen ihren Erscheinungen zur Folge und macht den Patienten zeitlebens von einer Substitutionstherapie abhängig.

Darüber hinaus fällt durch diese Maßnahme die an sich erwünschte Östrogenproduktion der Nebennieren aus (HEER u. Mitarb.).

Heute ist die doppelseitige Adrenalektomie allgemein zugunsten der Therapie mit Glukokortikoiden (Cortison) verlassen worden (SMITH; KOLLWITZ u. KRACHT).

Wenn eine objektive klinische Besserung nach Cortisonbehandlung auch nur in wenigen Fällen eintritt, so zeigt sie doch eine rasch einsetzende subjektive Wirkung, vor allem Schmerzfreiheit bei Patienten mit Metastasen (BROSIG, 21; RÖHL).

4. Hypophysenausschaltung

Bei desolaten Fällen mit generalisierten Metastasen, die im Laufe der Behandlung hormonrefraktär geworden sind,

kann man das übergeordnete endokrine Organ, die Hypophyse, ausschalten (MARTZ,85; RÖHL; NAGEL u. BROSIG; KOLLWITZ,82).

Da eine radikale Hypophysektomie für die meist kachektischen Patienten oft ein zu schwerer Eingriff ist und eine Röntgenbestrahlung der Hypophyse wegen der außerordentlichen Strahlenresistenz des Organs nicht den gewünschten Erfolg zeigt, ist man heute dazu übergegangen, die Hypophyse durch Einlagerung von radioaktivem Gold oder Yttrium zu zerstören (BROSIG,21; RÖHL).

Wenn die Erfolge mit dieser Therapie auch nicht so überzeugend sind wie bei der Behandlung des Mammakarzinoms, sollte in aussichtslosen Fällen die Hypophysenausschaltung doch versucht werden (NAGEL u. BROSIG).

5. Chemotherapie

Die chemotherapeutische Behandlung der malignen Tumoren befindet sich noch im Anfangsstadium.

Abgesehen von den Erfahrungen mit phosphoryliertem Stilben (Honvan^(R)), welches neben seiner östrogenen Eigenschaften auch eine beträchtliche zytostatische Wirkung besitzt (RAABE; KLOSTERHALFEN,76), liegen nur vereinzelte Berichte über die Anwendung zytostatischer Substanzen beim hormonresistenten Prostatakarzinom vor.

Es konnte gezeigt werden, daß in einigen Fällen mit Endoxan^(R) und Mithramycin^(R) eine geringe palliative Wirkung erreicht werden konnte (KOFMAN; SMITH).

Der größte Nachteil der chemotherapeutischen Behandlung liegt darin, daß die Zytostatika zwar die sich rasch teilenden Zellen hemmen, aber entweder nicht wirksam genug sind, oder aber die sich normal teilenden Zellen schädigen (SZENDROI u. BALOGH).

Als toxische Nebenwirkungen treten Übelkeit und Erbrechen, aber auch Leukopenie, Thrombozytopenie, Hautausschläge und Haarausfall auf (SMITH).

6. Strahlenbehandlung

Die früher häufig durchgeführte Röntgenbestrahlung ist heute so gut wie unwirksam, da die Prostatazelle fast strahlenresistent ist.

Sie hat sich jedoch in Form der Kobaltbestrahlung (mit Kobalt-Isotopen Co^{60}) - vor allem bei Vorhandensein von Weichteilmetastasen - bewährt (MOKHORT; vgl. auch BROSIG, 21).

Ob die Infiltration des Tumors mit kolloidaler radioaktiver Goldlösung (Au^{198}) (FLOCKS u. GULP, 39) oder die intravenöse Applikation von radioaktivem Phosphor (P^{32}) (MAYOR) größere Bedeutung erlangen werden, muß die Zukunft erweisen.

Ermutigende Ergebnisse haben die Versuche von BAGSHAW u. Mitarb. gezeigt, das Karzinom mit äußerst energiereichen linear beschleunigten Röntgenstrahlen (5-6 Mill. Elektronenvolt = 5-6 MeV.) zu behandeln.

7. Andere Hormone

Wenn die Hormontherapie bei einem bestimmten Prozentsatz der Fälle unwirksam wird, da der Tumor östrogenunabhängig geworden ist, kann eine gewisse Rückbildung des Karzinoms durch Absetzen der Östrogene und anschließende hochdosierte intramuskuläre Injektion von Androgenen (100 mg Testosteron pro die für 17 Tage) erzielt werden (Androgenschock)¹⁾ (VAHLENSIECK; MAYOR; SMITH).

1) Außerdem kann eine orale oder intravenöse Verabreichung von 1.8 mc des Isotops P^{32} täglich für 7 Tage versucht werden (SMITH).

Versuche, das Tumorwachstum in östrogenfraktären Fällen mit Extrakten des Hypophysenvorderlappens (GÖTZ u. KREBS), mit Progesteron (TRUNNY u. DUFFY) oder mit Epiphysenextrakten (ALTIERI u. SORRENTINO; HENDRISCH) zu hemmen, haben bisher keine überzeugenden Erfolge gezeigt.

H. Prognose

Die Erfolge dieser therapeutischen Maßnahmen sind im Vergleich zur Behandlung anderer Karzinome relativ günstig.

Die Prognose und die Dauer des Heilungsverlaufs sind weitgehend abhängig von:

1. Stadium der Geschwulsterkrankung
2. Alter des Kranken
3. Zelltyp
4. Art der Therapie
5. Disziplin des Kranken während der Dauerbehandlung." (HASSELBACHER)

Die einzige Möglichkeit, eine Dauerheilung und somit eine am statistischen Durchschnitt gemessene normale Lebenserwartung zu erreichen, ist die radikale Prostat-ektomie (BROSIG u. KOLLWITZ, 24).

Die Quote der 5-Jahresheilung nach radikaler Prostat-ektomie schwankt zwischen 50 % (JEWETT) und 70 % (BELT). Jede konservative Behandlung vermag nur eine lebensverlängernde Wirkung zu erzielen.

Während nur 10 % der unbehandelten Prostatakarzinom-träger eine 5-Jahre-Überlebenszeit erreichen, sind es nach alleiniger Hormonbehandlung 29 % (NESBIT u. BAUM, 94).

Durch chirurgische Ausschaltung der Androgenproduktion (Orchiektomie) wird ein etwa gleich hoher Prozentsatz der 5-Jahresheilung (31 %) erzielt (NESBIT u. BAUM, 94).

Die entsprechenden Ergebnisse einer kombinierten Behandlung des Prostatakrebses durch Orchiektomie und anschließende Hormontherapie schwanken - sofern keine Metastasen vorliegen - zwischen 48 % (amerikanische Ergebnisse: VA-Studie, 48 %; GANEM, 46 %; NESBIT u. BAUM, 43,6 %) und 40 % (deutsche Daten: RÖHL; HEER u. Mitarb.; BROSIG, 23; KOLLWITZ, 83).

Im Falle einer sekundären Östrogenresistenz, die nach zwei- bis dreijähriger Hormonbehandlung auftreten kann, sterben 80 % der Patienten innerhalb von 18 Monaten (BRENDLER).

III. Eigene Untersuchungen

A. Auswahl des Untersuchungskollektivs und Gang der Untersuchung

Die folgende klinisch-statistische Analyse der Behandlungsergebnisse bei Patienten mit Prostatakarzinom stützt sich auf die Auswertung der Karteikarten und Krankengeschichten von 311 Patienten, die in der Zeit vom 1.1.1958 bis zum 31.12.1967 in der Urologischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend untersucht und behandelt wurden.

Es sollte festgestellt werden, wieviele der behandelten Patienten noch leben, wie lange die inzwischen verstorbenen Patienten von Beginn der Behandlung an gelebt haben und woran sie gestorben sind.

Der Erhebung der Überlebensdaten gehen eine Übersicht über die Altersverteilung des Krankenguts, eine eingehende Zusammenstellung und Auswertung der klinischen Befunde zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns sowie eine Übersicht über die angewandte Therapie voraus.

Schließlich wird den Todesursachen der verstorbenen Patienten nachgegangen und der Verlauf und die Kontrolle der Therapie untersucht.

Die Ermittlung und Auswertung der Überlebensdaten wurden im August 1968 abgeschlossen.

Das Krankengut von 311 Patienten gliedert sich in folgende Kollektive bzw. Versuchsreihen:

1. Patienten, die sich in ständiger Behandlung der Urologischen Poliklinik befinden oder befunden haben.
2. Patienten, die stationär behandelt (operiert) wurden und weiterhin fachärztlich betreut werden oder betreut worden sind.
3. Patienten, die nicht weiter behandelt worden sind, entweder weil sie nur einmal konsiliarisch vorgestellt wurden oder weil sie kurz nach stationärer Behandlung gestorben sind.

Ad. 1: Auf diese Gruppe entfallen 53 der 124 noch lebenden Patienten. Sie stehen unter laufender Kontrolle der Urologischen Poliklinik, wo sie in Abständen von 3 bis 4 Wochen in Verbindung mit der Kontrolle der Palpationsbefunde, der Serumphosphatasen, des Gewichts, der Röntgenbefunde und der hämatologischen Befunde die notwendigen Hormonpräparate (Progynon-Depot^(R)) erhalten.

Ad. 2: 50 Patienten dieser Kategorie, die nach vorübergehender klinischer Behandlung in fachärztliche Betreuung überwiesen worden sind, wurden zu einer Kontrolluntersuchung in die Urologische Poliklinik gebeten. Zu der Untersuchung erschienen 27 Kranke.

Weitere 21 der 124 noch lebenden Patienten wurden nicht nachuntersucht, entweder weil sie ihren Wohnsitz außerhalb Berlins haben, oder weil ihr Leiden in der Urologischen Klinik der Universität zwar diagnostiziert, nicht aber behandelt worden war.

B. Altersverteilung des Krankenguts

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug zum Zeitpunkt der Diagnose 72 Jahre.

Der jüngste Patient war 53 Jahre alt, der älteste 90 Jahre. 98.4 % aller untersuchten Patienten waren älter als 55 Jahre.

Die Altersgruppe mit der relativ größten Häufigkeit der Fälle war die von 70-74 Jahre mit 83 von 311 Fällen.

Tab. 4: Verteilung der Patienten nach dem Lebensalter

Alter (Jahre)	Zahl der Fälle ¹⁾	%
40-44	0 (0)	0
45-49	0 (0)	0
50-54	5 (2)	1.6
55-59	27 (17)	8.8
60-64	44 (35)	14.3
65-69	57 (53)	18.4
70-74	83 (65)	27.0
75-79	56 (73)	18.2
80-84	34 (51)	11.0
85-89	2 (12)	0.7
90 und mehr	0 (1)	0

1) Die erste Zahl bezieht sich auf den Zeitpunkt der Diagnose. Die Zahl in Klammern bezieht sich auf den Zeitpunkt dieser Analyse.

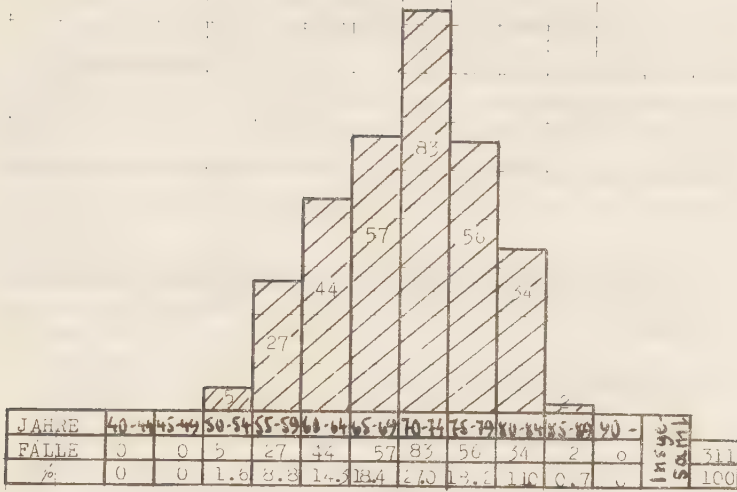


Abb. 2: Verteilung der Patienten nach dem Lebensalter

C. Relativer Anteil der Patienten mit Prostatakarzinom an der Gesamtzahl der Patienten mit prostatichen Erkrankungen

In dem genannten Untersuchungszeitraum wurden in der Urologischen Poliklinik der Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend 2 593 Patienten wegen Prostatabeschwerden (Prostatitis, Prostataadenom, Prostatakarzinom) behandelt bzw. untersucht.

Davon entfallen 311 Fälle (= 12 %) auf Prostatakrebs, die klinisch oder pathologisch-anatomisch gesichert waren.

D. Verteilung des Krankenguts aus pathomorphologischer Sicht

1. Histologische Manifestation

Bei Behandlungsbeginn lagen in 120 Fällen histologische Befunde vor, die sich wie folgt auf die einzelnen histologischen Formen des Prostatakarzinoms verteilen:

Tab. 5: Verteilung der histologischen Befunde

Histologische Formation	Anzahl der Fälle	%
Adenokarzinom	72	60.0
Carc.Solidum (simpl. bis scirr.)	35	29.2
Undiff. Mischformen (einschl. anapl.Formen)	13	10.8
Gesamt	120	100.0

Das Verhältnis der Adenokarzinome zu der Zahl der soliden Karzinome beträgt $72:35 = 2.1$.

Tab. 6: Verteilung der histologischen Formen nach Altersgruppen

Alter (Jahre)	Zahl der Adenokarz.	Zahl der Carc.sol.
45-49	0	0
50-54	1	1
55-59	7	5
60-64	11	4
65-69	16	8
70-74	21	10
75-79	11	6
80-84	4	1
85-89	0	0
90 und mehr	1	0
Gesamt	72	35

Betrachtet man das Verhältnis der Zahl der Adenokarzinome zu der Zahl der soliden Karzinome bei der Altersgruppe der unter 60Jährigen und der über 75Jährigen, so ergibt sich folgende Relation :

Tab. 7: Verhältnis der Adenokarzinome zu den Carcinoma sol. in der Altersgruppe der unter 60Jährigen und der über 75Jährigen

Altersgruppe	Adeno-Ca. (A)	Carc.sol. (C)	Verhältnis (A:C)
Unter 60 J.	8	6	1.3
Über 75 J.	16	7	2.3

Aus der Tab. 7 scheint hervorzugehen, daß die unreifen, polymorphzellig-soliden Karzinomformen (carc.sol.) bei jüngeren Patienten relativ viel häufiger vorkommen als die reifzelligen, ausdifferenzierten Formen des Adenokarzinoms. Überprüft man jedoch die Aussagekraft dieser Ergebnisse mit dem Vierfeldertest, so ergibt sich eine Irrtumswahrscheinlichkeit¹⁾ von über 20 %.

1) lt. Geigy; Signifikanzschranken für den Vierfeldertest.

2. Klinische Stadien

Die 311 Fälle mit Prostatakarzinom ließen sich zu Beginn der Behandlung in folgende Stadien der Entwicklung des Tumors einteilen:

Tab. 8: Verteilung des Krankenguts auf die klinischen Stadien des Prostatakarzinoms

Stadium	Zahl der Kranken	%
A. Isolierter Tumorknoten	18	5.8
B: Tumor auf Prostata begrenzt	42	13.7
C: Proliferation u. Infiltration der Umgebung	155	49.7
D: Wie C mit Fernmetastasen	96	30.8
Alle Stadien	311	100.0

Der rektale Tastbefund war zu Beginn der Behandlung bei allen Patienten typisch; die Konsistenz der Prostata war härter als normal, teilweise "steinhart". Die Oberfläche war derb-höckerig, die Schleimhaut war je nach Grad der Infiltration mehr oder weniger gut verschieblich oder mit der Umgebung verwachsen.

Aus der Zuordnung der histologischen Befunde zu den klinischen Stadien ergab sich folgende Verteilung:

Tab. 9: Korrelation der histologischen Befunde
und der klinischen Stadien

Histologischer Befund	Zahl der Fälle in den klinischen Stadien			
	A	B	C	D
Adeno-Ca.	14	24	19	15
Carc.sol.	0	6	16	13
Undiff. Misch- formen	1	4	5	3
Alle Befunde	15	34	40	31

Aus der Tab. 9 geht hervor, daß die histologische Formation des Carcinoma solidum (simplex et scirrhosum) um so häufiger vorkommt, je weiter der Tumor klinisch fortgeschritten ist.

3. Metastasierung

Von den 96 diagnostizierten Fernmetastasen (Tumorstadium D) entfielen auf:

Tab. 10: Verteilung der Fernmetastasen auf Knochen-
und Weichteilmetastasen

	Zahl der Fälle	%
Knochenmetastasen	35	36.5
Viszerale Metastasen	11	11.4
Hochgradig verdächtig auf Metastasen	2	2.1
Gesamt	96	100.0

Die Aufteilung der Lokalisation der Metastasen ergibt folgende Zusammenstellung:

Tab. 11: Lokalisation der Fernmetastasen

L o k a l i s a t i o n	Zahl der Fälle	%
Becken u. os sacrum	43	45.6
Lendenwirbelsäule	28	29.8
Brust- u. Halswirbelsäule	5	5.4
Femur	4	4.3
Rippen u. scapula	3	3.2
Lungen, Leber, Lymphknoten	10	10.4
Hirnmetastasen	1	1.3
Gesamt	94	100.0

Die folgende Tabelle gibt über die Metastasierung der histologischen Formen Auskunft.

Tab. 12: Metastasierung der histologischen Formen des Prostatakarzinoms

Histologische Formation	Anzahl der histol. gesicherten Fälle	Anzahl der Metastasen	%
Adeno-Ca.	72	15	20.8
Carc. sol.	35	11	31.4
Undiff. Mischformen	13	2	15.4
Gesamt	120	28	

E. Verteilung der Symptome bei dem untersuchten Krankengut

Im Vordergrund der Beschwerden standen die nicht pathognomischen Störungen beim Wasserlassen.

Nach der Häufigkeit der Beschwerden fanden sich folgende Symptome:

Pollakisurie (76.2 %); Dysurie (61.3 %); Strangurie (35 %); komplettes Harnverhalten (27.1 %); Schmerzen (Knochen: 21.4 %); Algurie (20.8 %); Schmerzen (Urogenitalorgane: 13 %);

Der Restharn betrug bei 38 % der Patienten mehr als 100 ml. Bei 69.4 % der Patienten lag ein Harnwegsinfekt vor.

Tab. 13: Symptome beim Prostatakarzinom in der Reihenfolge der Häufigkeit bei 255 untersuchten Patienten

Symptome	Zahl der Fälle	%
Pollakisurie	194	76.2
Harnwegsinfekt	177	69.4
Dysurie	156	61.3
Restharn 100 ml	96	38.0
Strangurie	89	35
Kompl. Harnverhalten	69	27.1
Metastasenschmerzen	54	21.4
Algurie	53	20.8
Gewichtsverlust, Kachexie	48	18.6
Hämaturie	34	13.3
Schmerzen (Urogenitalorgane)	33	13

Tab. 14: Restharnverteilung

ml	Zahl der Fälle	%
0	71	27.8
bis 100	88	34.4
100-200	26	10.2
200-500	25	9.8
über 500	12	4.7
Total	33	13.1
	255	100.0

Beschwerden allgemeiner Art, wie Appetitlosigkeit, Schwäche, Fieber, Störungen bei der Stuhlentleerung fanden sich bei 28 Patienten (= 11 %).

F. Diagnostische Befunde

1. Palpationsbefunde

Eine der wichtigsten diagnostischen Maßnahmen war die rektale Untersuchung.

Bei 293 von 311 Fällen (= 94.2 %) war der Palpationsbefund hochgradig verdächtig auf ein Prostatakarzinom. Bei den übrigen 18 Patienten (= 5.8 %) war primär ein Prostataadenom diagnostiziert worden.

Erst die histologische Differenzierung des Gewebes ergab neben adenomatösem Gewebe auch isolierte maligne entartete Bezirke innerhalb der Kapsel.

Bei 120 Patienten (= 38.7 %) wurde der Palpationsbefund zusätzlich histologisch gesichert.

Bei 96 Fällen (= 30.8 %) wurde die Diagnose aufgrund der gleichzeitigen Feststellung von Knochenmetastasen erhärtet.

Bei den restlichen 77 Patienten (= 24.7 %) wurde wegen des weit fortgeschrittenen eindeutigen Rektalbefundes auf eine histologische Bestätigung verzichtet.

2. Laboratoriumsuntersuchungen

a) Bestimmung der Serumphosphatasen

In 266 der 311 Fälle mit Prostatakrebs wurden die saure und alkalische Phosphatase im Serum bestimmt.

Dabei ergab sich folgende Verteilung:

.Tab. 15: Verteilung der sauren und alkalischen Phosphatase im Serum bei 266 Patienten mit Prostatakarzinom

Befund	Saure Phosphatase	Alk. Phosphatase
	Anzahl der Fälle	Anzahl der Fälle
normal	164 (= 61.7 %)	163 (= 63.2 %)
erhöht	102 (= 38.3 %)	95 (= 36.8 %)
Gesamt	266 (= 100 %)	258 (= 100 %)

Sofern klinisch oder röntgenologisch keine Metastasen nachweisbar waren, verteilten sich die Serumphosphatasen wie folgt:

Tab. 16: Verteilung der Serumphosphatasen bei 187 Patienten mit nicht metastasierendem Prostatakarzinom

Befund	Saure Phosphatase	Alk. Phosphatase
	Anzahl der Fälle	Anzahl der Fälle
normal	136 (= 73 %)	135 (= 72.2 %)
erhöht	51 (= 27 %)	52 (= 27.8 %)
Gesamt	187 (= 100 %)	187 (= 100 %)

In 79 Fällen, bei denen klinisch oder röntgenologisch Metastasen nachweisbar waren, fanden sich folgende Werte der sauren und alkalischen Phosphatase im Serum:

Tab. 17: Verteilung der Serumphosphatasen bei 79 Patienten mit metastasierendem Prostatakarzinom

Befund	Saure Phosphatase	Alk. Phosphatase
	Anzahl der Fälle	Anzahl der Fälle
normal	28 (= 35.5 %)	28 (= 39.5 %)
erhöht	51 (= 64.5 %)	43 (= 60.5 %)
Gesamt	79 (= 100 %)	71 (= 100 %)

Aus den Tabellen 15 bis 17 geht hervor, daß die saure Phosphatase im Serum in mehr als 60 % aller Fälle normale Werte aufweist.

Sofern keine Metastasen nachweisbar waren, war die saure Phosphatase in 27 % aller Fälle erhöht, bei nachgewiesenen Metastasen jedoch in 65 %.

Bei der Bestimmung der alkalischen Phosphatase im Serum fanden sich bei zwei Drittel der Fälle mit metastasierendem Prostatakarzinom erhöhte Werte.

Bei der Beurteilung einer erhöhten alkalischen Phosphatase im Serum muß allerdings - wie schon oben erwähnt wurde - berücksichtigt werden, daß auch andere Prozesse mit gesteigerter Osteoblastenaktivität (Rachitis, M. PAGET, Osteomalazie etc.) mit einer Erhöhung der alkalischen Phosphatase einhergehen.

b) Bestimmung der Aldolase im Serum

Bestimmungen der Serumaldolase lagen nur in fünf Fällen vor.

In zwei Fällen mit metastasierendem Carcinoma solidum waren die Werte¹⁾ erhöht, während bei den übrigen nicht metastasierenden Karzinomen die Aldolase- und Phosphatase-werte normal waren.

Die geringe Anzahl der Bestimmungen läßt jedoch keine signifikanten diagnostischen Schlüsse zu.

c) Hämatologische Befunde

Unter 208 Patienten, bei denen die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) bestimmt wurde, fand sich in 161 Fällen (= 77 %) eine erhöhte Sedimentationsrate (über 10 mm/h). Bei 65 Patienten (= 31.2 %) lag die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit sogar über 30 mm/h.

Tab. 18: Verteilung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) bei 208 Patienten mit Prostatakarzinom

Blutkörperchen- senkungsgeschw. (BSG in mm/h)	Zahl der Fälle	%
1 - 10	47	22.6
11 - 20	57	27.4
21 - 30	39	18.7
31 - 40	16	7.8
41 - 50	16	7.8
51 - 60	9	4.3
61 - 70	5	2.4
71 - 80	7	3.4
81 - 90	6	2.8
91 - 100	-	-
über 100	6	2.8
Zusammen	208	100.0

1) Nach der Bestimmungsmethode nach BRUNS (Normalwerte 3-8).

Bei der Auswertung der Ergebnisse der Serum-Elektrophorese bei 17 Patienten mit klinisch oder röntgenologisch nachgewiesenem Prostatakarzinom fand sich bei entsprechender Hypalbuminämie eine Erhöhung der Alpha₁-Fraktion und der Gamma-Fraktion der Globuline.

Jedoch ließ sich nicht differenzieren, ob nicht etwa ein das Karzinom begleitender entzündlicher Prozeß die Ursache der Verschiebung der Eiweißfraktionen war.

Tab. 19: Durchschnittliche Verteilung der Serumeiweißfraktionen bei 17 untersuchten Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich mit Normalwerten

Eiweißfraktion	Prostatakarzinom (%)	Normalwerte (%)
Albumine	47	60
Alpha ₁	5	4
Alpha ₂	12.6	8
Beta	14.1	10
Gamma	21.3	18

61 (= 26 %) von 235 Patienten mit Prostatakarzinom, bei denen der Hämoglobingehalt des Blutes bestimmt wurde, hatten einen Hb-Gehalt von weniger als 80 %.

Bei 56 der 61 Patienten waren gleichzeitig generalisierte osteoblastische Metastasen nachweisbar.

Nur bei 3 Patienten fanden sich Sklettmetastasen, ohne daß es zu einer Anämie gekommen war.

3. Histologische Befunde

In 120 Fällen (= 38.7 % aller Fälle) stützte sich die Diagnose des Prostatakarzinoms auf die feingewebliche Untersuchung nach Gewebsentnahme mittels transurethraler Elektresektion, radikaler Prostatektomie und Probebiopsie.

Die Diagnose wurde in 62 Fällen (= 51.7 %) nach einer transurethralen Elektroresektion, in 30 Fällen (= 25.0%) nach einer perinealen Nadelbiopsie und in 28 Fällen (= 23.3 %) nach einer totalen Prostatektomie gestellt bzw. gesichert.

4. Röntgenologischer Nachweis von Metastasen

In 96 von 311 Fällen (= 30.8 %) konnten nach einer röntgenologischen Untersuchung des Knochensystems und der Lungen Metastasen nachgewiesen werden.

Dabei handelte es sich in 83 Fällen (= 86.5 %) um Knochenmetastasen und in 11 Fällen (= 11.4 %) um viszerale Metastasen.

2 Patienten waren hochgradig verdächtig auf Metastasen (vgl. Tab. 10).

G. Therapie

Da eine radikale Operation - wie bereits erwähnt - nur bei ca. 10 % aller Patienten mit Prostatakrebs indiziert ist, kommt bei den übrigen Patienten nur eine hormonelle Behandlung in Betracht.

Von den dafür infrage kommenden Behandlungsarten, der gegengeschlechtlichen Hormontherapie, der Orchiektomie, der Adrenalektomie bzw. Cortisonbehandlung und der Hypophysektomie, haben sich an der Urologischen Klinik der Freien Universität Berlin als Routinetherapie die Orchiektomie und die anschließende antiandrogene Behandlung durchgesetzt (BROSIG u. KOLLWITZ, 22).

Unmittelbar im Anschluß an die Orchiektomie wird für ca. 10 Tage eine intensive Anfangsbehandlung in Form von Diaethyldioxystilbendiphosphat (Honvan^(R)) 1000 mg täglich intravenös eingeleitet.

Darauf erhalten die Patienten jeweils im Abstand von 3 Wochen 100 mg Östradiol-17-undecylat (Progynon-Dépot^(R)), wodurch ein gleichmäßig hoher Östrogenspiegel erreicht wird.

1. Übersicht über die Formen der Behandlung bei 311 Patienten

Nach der Art der Behandlung kann man die 311 Patienten mit Prostatakrebs in folgende Gruppen gliedern:

1. Gruppe: Radikale Prostatektomie. 28 Patienten (= 9 % aller Fälle)
8 dieser Patienten wurden zusätzlich orchi-
ektomiert und mit Hormonen nachbehandelt.

Weitere 10 Patienten wurden mit Hormonen
nachbehandelt. Die übrigen 10 Patienten
erhielten keine weitere Therapie.
2. Gruppe: Orchiektomie und anschließende Östrogen-
behandlung.
90 Patienten (= 28.8 % aller Fälle).
3. Gruppe: Orchiektomie, Östrogenbehandlung und zu-
sätzliche transurethrale Elektresektion
(ER).
54 Patienten (= 17.4 % aller Kranken).
4. Gruppe: Östrogenbehandlung und transurethrale
Elektresektion (ER).
17 Patienten (= 5.5 % aller Fälle)
5. Gruppe: Ausschließliche Östrogenbehandlung.
99 Patienten (= 31.8 % aller Fälle).

Unter diese Kategorie fallen insbesondere
diejenigen Patienten, denen wegen ihres
hohen Alters und reduzierten Allgemeinzus-
tandes keinerlei operativer Eingriff mehr
zugemutet werden sollte, oder die eine
Orchiektomie aus psychologischen Gründen
abgelehnt hatten.
6. Gruppe Ausschließliche Orchiektomie.
3 Patienten (= 1 %).
7. Gruppe: Ohne Behandlung.
20 Patienten (= 6.2 % aller Fälle).

Diese Kranken wurden nicht behandelt, entweder, weil sie kurz nach stationärer Aufnahme vor Beginn der Behandlung verstarben, oder weil sie sich nach Feststellung der Diagnose weiterer Behandlung entzogen.

Tab. 20: Übersicht über die Formen der Behandlung bei 311 Patienten mit Prostatakarzinom

Art der Behandlung	Zahl der Fälle	%
Radikale Prostatektomie	28	9,0
Orchiektomie u. Östrogene	90	28,9
Orch.u. Östr. u. ER	54	17,5
Östrogene u. ER	17	5,5
Östrogene	99	31,9
Orchiektomie	3	1,0
Ohne Behandlung	20	6,2
Insgesamt	311	100,0

2. Zusätzliche Formen der Behandlung

Zusätzlich zu den mehr routinemäßig angewandten Maßnahmen der Orchiektomie und Östrogenbehandlung wurden bei den in diese Untersuchung einbezogenen Patienten folgende Formen der Behandlung durchgeführt:

a) Hypophysenausschaltung

Bei 6 Patienten mit generalisierten Metastasen (Tumorstadium D) wurde die Hypophyse durch Radiogoldimplantation ausgeschaltet.

b) Strahlenbehandlung

Bei 12 Patienten (= 4,1 % der 291 behandelten Patienten) mit disseminierten Metastasen wurde eine Röntgenbestrahlung der Metastasen fraktioniert mit einer Gesamtdosis von 5 000 r durchgeführt.

2 dieser Patienten wurden mit Telekobalt behandelt.

c) Antiandrogene Therapie in Östrogenrefraktären Fällen

5 Patienten mit fortgeschrittenem und hormonresistentem Prostatakrebs wurden mit einem anderen antiandrogen wirkenden Hormonpräparat (Cyproteronacetat (SH 714)) behandelt.

Die Überlebenszeit der Patienten, bei denen die Hypophysentätigkeit ausgeschaltet wurde, betrug weniger als 2 Jahre.

Nach der Strahlenbehandlung betrug die durchschnittliche Überlebensdauer der Patienten 15 Monate.

Die Wahl eines anderen Östrogenpräparates (Cyproteronazetat) bewirkte bei den hormonrefraktären Patienten mit hochgradigen Metastasen auch keine Änderung des Zustandes. Alle 5 Patienten verstarben innerhalb von 6 Monaten.

Tab. 21: Verteilung der 311 Patienten mit Prostatakrebs auf die einzelnen Tumorstadien und Formen der Behandlung

Art der Behandlung	T u m o r s t a d i e n				Alle Stadien
	A	B	C	D	
Rad. Prostatekt.	10	18	-	-	28
Orch. u. Östr.	2	4	44	40	90
Orch. u. Östr. u. ER	1	11	25	17	54
Östr. u. ER	1	2	8	6	17
Östr.	2	2	71	24	99
Orch.	-	2	1	-	3
Ohne Behandlung	2	3	6	9	20
Alle Formen der Behandlung	18	42	155	96	311

H. Behandlungsergebnisse

Von den 311 Patienten, die in den Jahren 1958 bis 1968 in der Urologischen Klinik der Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend behandelt worden sind, lebten zum Zeitpunkt der Auswertung (August 1968) 124 Patienten (= 40 %); gestorben sind 187 Kranke (= 60 %).

Von den 187 verstorbenen Patienten (= 100 %) erreichten eine Überlebenszeit von:

1 Jahr	:	120 Patienten (= 64.2 %)
2 Jahren	:	83 Patienten (= 43.3 %)
3 Jahren	:	55 Patienten (= 29.4 %)
4 Jahren	:	26 Patienten (= 13,9 %)
5 Jahren	:	16 Patienten (= 8.6 %)
6 Jahren	:	5 Patienten (= 2.7 %)
7 Jahren	:	1 Patient (= 0.6 %)

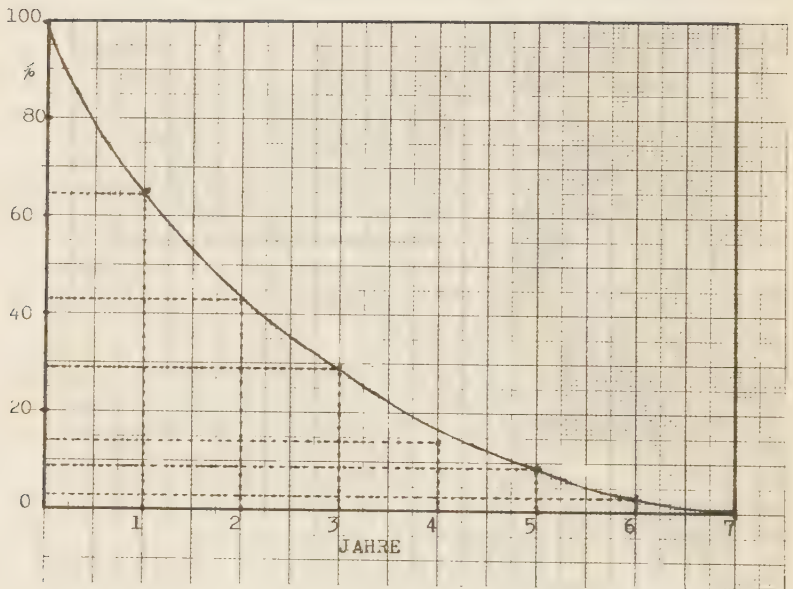


Abb. 3: Überlebensdaten von 187 (inzwischen verstorbenen) Patienten

1. 3-Jahre-Überlebensdaten (differenziert nach
Behandlungsformen)

a) Bei Patienten mit und ohne Metastasen

Tab. 22: 3-Jahre-Überlebensdaten von 215 Patienten¹⁾
mit und ohne Metastasen

Angabe der Überlebensrate in %.

Form der Behandlung	Ü b e r l e b e n s r a t e n a c h :			
	6 Mon.	12 Mon.	24 Mon.	36 Mon.
Rad.Prostatekt. (8 Fälle)	95.6	86.9	82.5	78.1
Orch. u. Östr. einschl. ER (108 Fälle)	90.7	86.1	64.8	53.7
Östrogene (82 Fälle)	89,0	78,0	53,6	37,7
Unbehandelte (17 Fälle)	64.8	47.1	23.5	17.6
Überlebenswahr- scheinlichkeit gleichaltriger gesunder Männer ²⁾	97.1	94.5	88.5	82.5

Die Überlebenswahrscheinlichkeit gleichaltriger gesunder Männer wurde nach der Allgemeinen Sterbetafel für Männer 1949/51 berechnet. Als Basis wurde das Durchschnittsalter der Patienten, also 72 Jahre, gewählt.

- 1) Die Zahl umfaßt diejenigen Patienten des Untersuchungskollektivs, deren Therapiebeginn spätestens 3 Jahre vor Ende der Untersuchung im August 1968 (vgl. S.32) lag und deshalb 3 Jahre lang beobachtet werden konnten.
- 2) Unter: "gesunde Männer" sind in diesem Zusammenhang immer alle gleichaltrigen (nicht an Prostatakrebs erkrankten) Männer zu verstehen.

b) bei Patienten ohne Metastasen

Tab. 23: 3-Jahre-Überlebensdaten von 154 Patienten ohne Metastasen, deren Behandlungsbeginn 3 Jahre und mehr zurückliegt.

Form der Behandlung	Ü b e r l e b e n s r a t e n a c h:			
	6 Mon.	12 Mon.	24 Mon.	36 Mon.
Rad. Prostatekt. (8 Fälle)	95.7	87.1	82.8	78.5
Orch. u. Östr. einschl. ER (75 Fälle)	93.3	87.9	74.6	63.9
Östrogene (59 Fälle)	89.8	81.3	62.6	49.0
Unbehandelte (12 Fälle)	66.2	49.5	24.2	19.3
Gleichaltrige gesunde Männer	97.1	94.5	88.5	82.5

c) bei Patienten mit Metastasen

Tab. 24: 3-Jahre-Überlebensdaten von 61 Patienten mit Metastasen, deren Behandlungsbeginn 3 Jahre und mehr zurückliegt.

Form der Behandlung	Ü b e r l e b e n s r a t e n a c h:			
	6 Mon.	12 Mon.	24 Mon.	36 Mon.
Rad. Prostatekt.				
Orch. u. Östr. (32 Fälle)	87.9	77.7	45.7	32.9
Östrogene (23 Fälle)	91.3	73.0	42.9	25.5
Unbehandelte (5 Fälle)	60.0	40.0	20.0	--
Gleichaltrige gesunde Männer	97.1	94.5	88.5	82.5

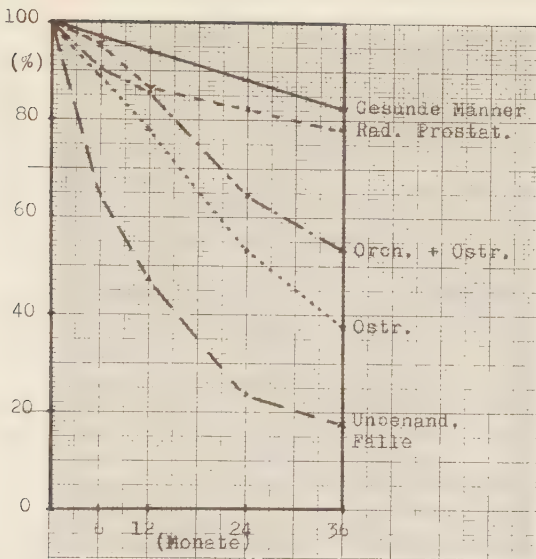


Abb. 4: Vergleich der Überlebensdaten (nach 3 Jahren) bei Patienten mit und ohne Metastasen nach verschiedenen Behandlungen

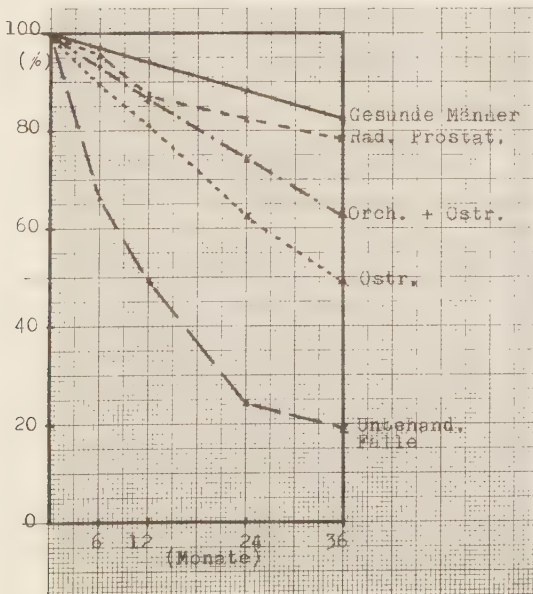


Abb. 5: Vergleich der 3-Jahre-Überlebensdaten bei Patienten ohne Metastasen nach verschiedenen Behandlungen

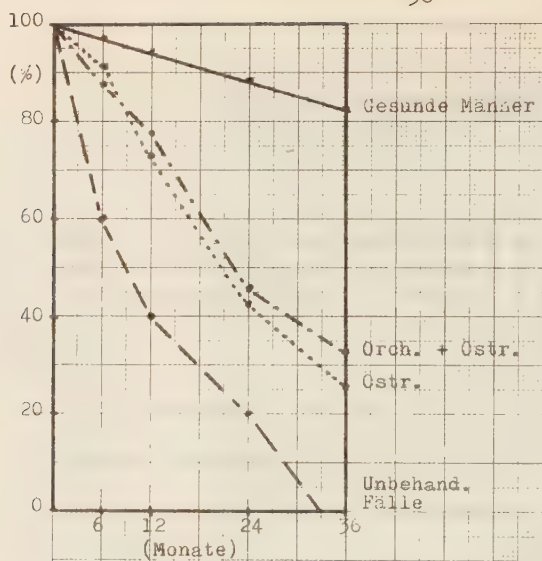


Abb. 6: Vergleich der 3-Jahre-Überlebensdaten bei Patienten mit Metastasen nach verschiedenen Behandlungen

2. 5-Jahre-Überlebensdaten (diff. nach Behandlungsformen)

a) bei Patienten mit und ohne Metastasen

Tab. 25: 5-Jahre-Überlebensdaten von 127 Patienten mit und ohne Metastasen. Angabe der Überlebensrate in %.

Form der Behandlung	Überlebensrate nach:					
	6 Mon.	12 Mon.	24 Mon.	36 Mon.	48 Mon.	60 Mon.
Rad.Prostekt. (5 Fälle)	93.3	86.6	86.6	79.9	73.2	59.8
Orch.u.Östr. (66 Fälle)	93.8	84.5	67.5	59.7	48.9	34.9
Östrogene (43 Fälle)	88.4	79.2	52.7	38.6	24.5	17.5
Unbehandelte (13 Fälle)	61.2	45.8	22.7	15.0	15.0	7.3
Gleichaltrige gesunde Männer	97.1	94.5	88.5	82.5	76.5	70.1

1) Hier gilt die Anm. 1 auf S. 53 analog.

Eine Einbeziehung der drei Fälle mit ausschließlicher Orchiectomie in die Zusammenstellung war aus statistischen Gründen nicht möglich.

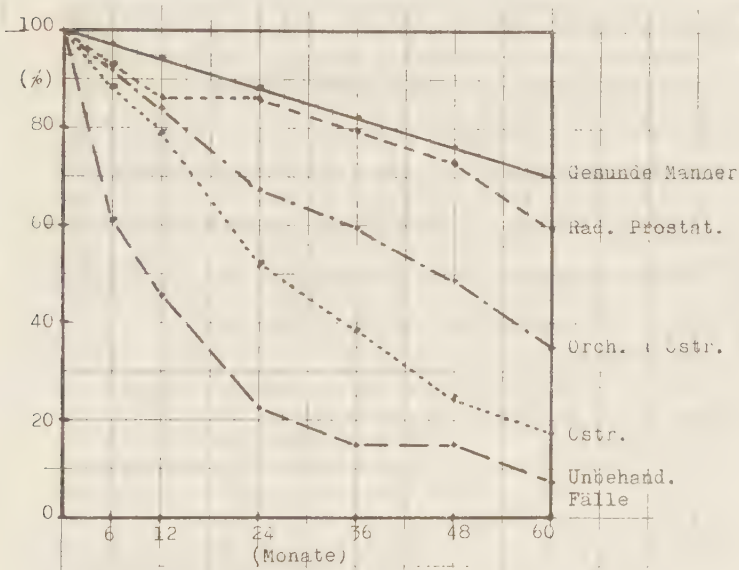


Abb. 7: Vergleich der 5-Jahre-Überlebensdaten bei Patienten mit und ohne Metastasen nach verschiedenen Behandlungen

b) bei Patienten ohne Metastasen

Tab. 26: 5-Jahre-Überlebensdaten von 90 Patienten ohne Metastasen

Form der Behandlung	Überlebensrate nach:					
	6 Mon.	12 Mon.	24 Mon.	36 Mon.	48 Mon.	60 Mon.
Rad.Prostata- ektomie (5 Fälle)	93.3	86.6	86.6	79.9	73.2	59.8
Orch.u.Östr. (46 Fälle)	91.3	84.9	76.4	65.7	53.0	40.0
Östrogene (30 Fälle)	90.1	80.2	60.4	50.5	34.0	27.4
Unbehandelte (9 Fälle)	66.7	55.6	44.5	22.2	11.2	11.2
Gleichaltrige gesunde Männer	97.2	94.4	88.5	82.5	76.5	70.1

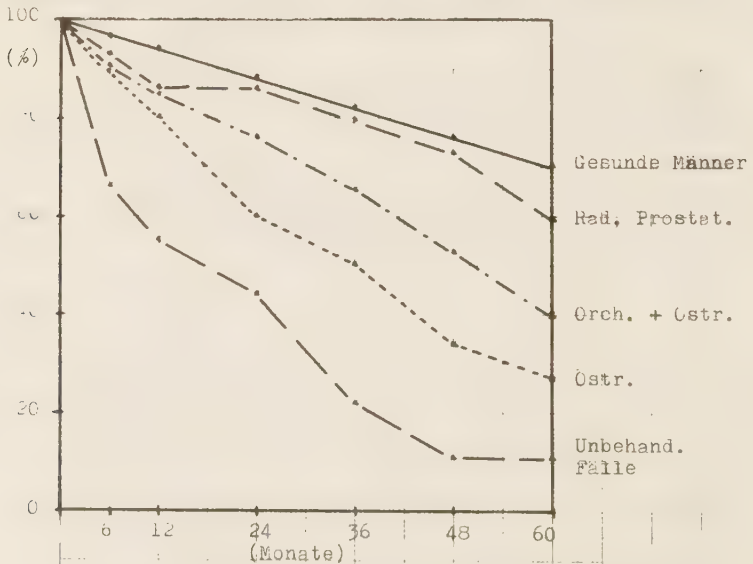


Abb. 8: Vergleich der 5-Jahre-Überlebensdaten bei Patienten ohne Metastasen nach verschiedenen Behandlungen

c) bei Patienten mit Metastasen

Tab. 27: 5-Jahre-Überlebensdaten von 37 Patienten mit Metastasen

Form der Behandlung	Überlebensrate nach :					
	6 Mon.	12 Mon.	24 Mon.	36 Mon.	48 Mon.	60 Mon.
Orch.u.Östr. (20 Fälle)	95.0	90.0	56.0	45.0	30.0	20.0
Östrogene (13 Fälle)	92.3	76.9	46.0	22.9	15.2	7.5
Unbehandelte (4 Fälle)	60.0	40.0	20.0	--	--	--
Gleichaltrige gesunde Männer	97.1	94.4	88.5	82.5	76.5	70.1

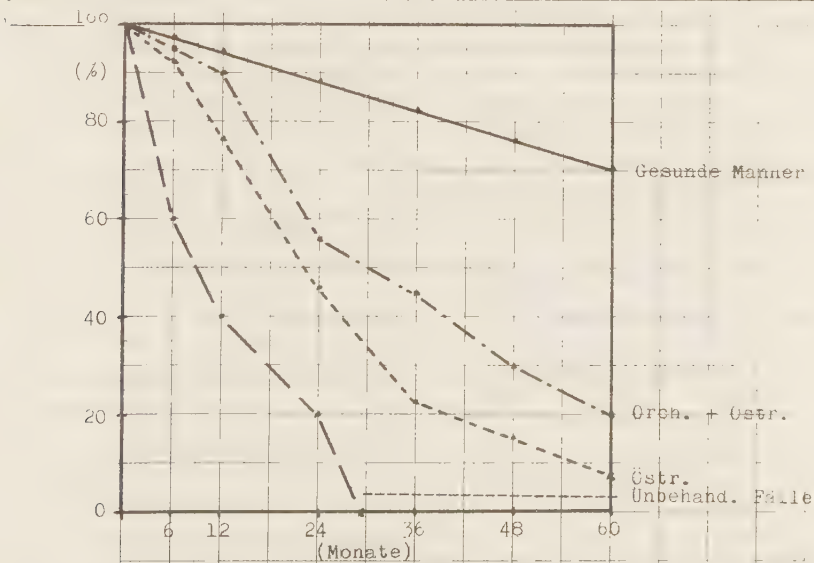


Abb. 9: Vergleich der 5-Jahre-Überlebensdaten bei Patienten mit Metastasen nach verschiedenen Behandlungen

K. Todesursachen

Bei 153 der 184 in dem Zeitraum von 1958 bis 1968 verstorbenen Patienten konnte den Todesursachen nachgegangen werden.¹⁾

Es fanden sich folgende Todesursachen:

86 Patienten (= 56 %) starben am Carcinom und seinen Folgezuständen (Tumorkachexie, Urämie).

48 (= 31 %) starben an Herz- und Kreislauferkrankungen oder Pneumonien.

1 (= 3 %) starben an anderen malignen Neubildungen und 15 (= 10 %) an anderen Todesursachen.

Tab. 28: Todesursachen von 153 Patienten mit Prostatakarzinom

Todesursache	Anzahl der Todesfälle	%
Multiple Metastasen beim Prostatakarzinom; Kachexie, Anämie, Urämie infolge fortgeschrittenen Karzinomwachstums	86	56,2
Herz- und Kreislauferkrankungen. Lungenembolien. Bronchopneumonien. Andere Gefäßerkrankungen	48	31,2
Andere maligne Neubildungen	4	2,7
Andere Todesursachen	15	9,9
Zusammen	153	100,0

1) In 26 Fällen (= 17 %) war die Todesursache autoptisch erhärtet. Vgl. auch Anm. S.69

L. Kontrolle der Therapie

a) Kontrolle:

Der Erfolg der Therapie des Prostatakarzinoms ist in entscheidendem Maße von einer kontinuierlichen sachgemäßen Nachbehandlung im Sinne einer Dauertherapie mit Östrogenen abhängig.

Als gutes Hilfsmittel zur optimalen Dosierung der Östrogene und zur Überprüfung der Wirksamkeit der Hormontherapie wird die von REINHARDT, RAISP und ZIMMER inaugurierte Methode der Bestimmung des karyopyknotischen Indexes (KPI) angesehen, wobei der Prozentsatz der im Phasenkontrastbild sichtbaren pyknotischen Kerne im Abstrichpräparat aus der fossa navicularis urethrae bestimmt wird. Ein guter hormonaler Effekt liegt bei einem KPI von 30 bis 40 % (BUCHBERGER u. BAUCHWITZ).

Bei der Anwendung dieser Methode bleibt jedoch die Frage ungeklärt, inwieweit aus dem zytologischen Befund in der fossa navicularis urethrae auf die Ansprechbarkeit der Karzinomzellen der Prostata auf das Medikament geschlossen werden kann.

Bei 60 der noch lebenden Patienten, die nach der oben genannten Standardtherapie (vgl. S. 48) behandelt worden waren, wurde der KPI laufend kontrolliert.

47 Patienten (= 78 %) wiesen im Laufe der Behandlung einen KPI zwischen 30 und 40 % und darüber auf.

In allen diesen Fällen lag die vorher z.T. erhöhte saure Phosphatase im Serum wieder im Normbereich.

Bei den übrigen 13 Patienten, die bei der wiederholten Untersuchung einen niedrigeren KPI (unter 20 %) aufwiesen, zeigte sich entweder eine stark erhöhte saure

Phosphatase (6 Fälle), oder es lag eine diffuse Metastasierung vor (5 Patienten), oder die Patienten sprachen aus unbekannten Gründen nicht auf die Hormontherapie an (3 Fälle):

Tab. 29: Übersicht über die Kontrolle des karyopyknotischen Index (KPI) bei 60 Patienten

Karyopyknotischer Index (KPI)	Anzahl der Patienten
normal (30-40 %)	47
niedriger als 20 %	13
	davon:
	s. Phosph.erhöht : 5
	Knochenmetastasen: 5
	therapieresistent: 3

b) Verlauf

Im folgenden sollen unsere Beobachtungen summarisch dargestellt werden.

Bei 80 der 124 noch lebenden Patienten, die entweder unter laufender Kontrolle der Urologischen Poliklinik stehen oder die zu einer Kontrolluntersuchung gebeten wurden, ließen sich der Verlauf und das Ergebnis der Behandlung beurteilen.

Bei fast allen Patienten kam es zu einer Verkleinerung des Primärtumors.

Bei 42 Patienten ergab der Palpationsbefund eine gut abgrenzbare Prostata und eine Minderung der Induration; bei weiteren 35 der 80 in die Kontrolle einbezogenen Kranken war die Prostata nicht sicher abgrenzbar; der Befund entsprach einem behandelten Karzinom.

Die Miktionsbeschwerden wurden bei 12 Patienten beseitigt, bei 51 gebessert, bei 17 blieben sie unverändert.

16 der 80 Patienten wiesen Metastasen auf.

Während bei 11 dieser Patienten die Metastasen schon zu Beginn der Behandlung bekannt waren, war es bei den übrigen 5 erst im Laufe der Behandlung zur Neubildung von Knochenmetastasen gekommen.

Die Anamnese ergab, daß sich bei 3 dieser Patienten die Knochenmetastasen trotz der Hormontherapie gebildet hatten; die beiden übrigen Patienten mit Metastasen waren seit 2 Jahren nicht mehr mit Hormonen behandelt worden.

In 10 Fällen kam es zu einer Beseitigung der Metastasenschmerzen; eine röntgenologisch nachweisbare Rückbildung der Knochenmetastasen konnte jedoch in keinem Fall beobachtet werden.

Ein weiterer Patient mit generalisierten Metastasen befand sich in einem derart desolaten, kachektischen Allgemeinzustand, daß es unter der Therapie zu keinerlei subjektiver und objektiver Besserung gekommen war.

Bei allen 64 Patienten ohne Skelettmetastasen fanden sich jetzt normale Werte der sauren Serumphosphatase, während sie zu Beginn der Behandlung bei ca. 30 % der Patienten ohne Metastasen erhöht waren.

Bei den 16 Patienten mit Skelettmetastasen normalisierten sich die Werte der sauren Phosphatase im Verlauf der Therapie in 10 Fällen (= 63 %).

Zur Normalisierung der alkalischen Serumphosphatase kam es dagegen nur bei 4 der 16 Patienten (= 25 %).

In allen Fällen, bei denen es zu einer Normalisierung der sauren Phosphatase gekommen war, lag auch die vor Beginn der Behandlung z.T. beträchtlich erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) wieder im Bereich der Norm.

IV. DISKUSSION

In Übereinstimmung mit der Literatur zeigte sich, daß ein beginnendes Karzinom der Prostata bei zwei Drittel der Patienten dieselben Beschwerden verursacht wie ein Prostataadenom.

Karzinomcharakteristische Symptome fehlen im noch operablen Frühstadium (Tumorstadium A und B) in der Regel.

Die Feststellung anderer Autoren (ANDERSEN; SZENDROI u. BALOGH), daß das Prostatakarzinom ca. 12-15 % aller prostatistischen Erkrankungen (Prostatitis, Prostataadenom, Prostatakarzinom) ausmacht, kann bestätigt werden (eigenes Ergebnis 12 %).

Das Durchschnittsalter des untersuchten Krankenguts liegt bei 72 Jahren. Damit weicht die Altersverteilung von den Angaben anderer Kliniken (Univ.-Klinik Freiburg: 67.8 J.; Univ.Klinik Würzburg: 68.2 J.; Univ. Klin. Budapest: 60-69 J.) etwas ab. Die Ursache hierfür kann entweder in der Überalterung der hiesigen Bevölkerung oder in einer durchschnittlich später gestellten Diagnose liegen.

Die rektale Palpation ermöglicht einen wichtigen diagnostischen Hinweis (bei ca. 90 % der hier untersuchten Patienten) auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms, der durch andere diagnostische Maßnahmen verifiziert werden muß.

Wie bei allen malignen Tumoren sind die Chancen einer vollständigen Heilung um so größer, je früher der Krebs erkannt wird.

In diesem Sinne ist besonders in den schwer zu diagnostizierenden Frühfällen (Tumorstadium A und B) zu fordern, die Diagnose durch eine Probepunktion oder -exzision aus dem verdächtigen Be-

zirk zu stellen.

In Übereinstimmung mit anderen Autoren (RAABE, KLOSTERHALFEN, 76; NESBIT u. BAUM, 95) fand sich, daß die saure Phosphatase im Serum, deren Erhöhung einen wichtigen diagnostischen Hinweis auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms gibt, in etwa 27 % aller Fälle mit nicht metastasierendem Tumor erhöht ist, während sie bei Vorhandensein von Metastasen in etwa 65 % aller Fälle erhöht ist.

Eine normale Konzentration der sauren Phosphatase im Serum schließt somit keineswegs die Möglichkeit eines Karzinoms aus. Nur eine stark erhöhte Phosphatase ist sehr verdächtig für ein metastasierendes Prostatakarzinom.

Eine Korrelation zwischen der Höhe der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) und dem Stadium bzw. der Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors ließ sich nicht feststellen.

Die Aussagekraft der Serum-Elektrophorese für Zwecke der Diagnostik ist gering zu bewerten. Es zeigt sich zwar eine Verschiebung der Eiweißfraktionen in Richtung einer Hypalbuminämie und einer Erhöhung der Alpha- und Gamma-Globulinfraktionen, es läßt sich jedoch nicht ausschließen, ob nicht etwa ein das Karzinom begleitender entzündlicher Prozeß die Ursache der Verschiebung der Eiweißfraktionen ist.

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von HEER u. Mitarb. sowie BINSORFER u. BURKERT zeigte sich, daß der feingewebliche Aufbau des Karzinoms für die Prognose und Überlebenszeit von weitgehender Bedeutung ist.

Die ausdifferenzierte, reifzellige Form des Adenocarcinoms metastasiert seltener und ist hormonell gut

beeinflußbar. Das Carcinoma solidum (simplex bis scirrhum) und die undifferenzierten Mischformen haben eine stärkere Tendenz zu metastasieren; sie kommen bei jüngeren Patienten (unter 60 Jahre) relativ häufiger vor als bei älteren (über 75 Jahre).

Das Adenocarcinom ist mit 61 % die häufigste histologische Formation des Prostatakarzinoms.

Die häufigste Absiedelung des Tumors findet sich im Becken und in der Lendenwirbelsäule (einschl. os sacrum) mit 75 % aller Metastasen.

Diese Tatsache hebt den diagnostischen Wert einer röntgenologischen Untersuchung dieser Region hervor.

In allen Fällen, bei denen die histologische Untersuchung des Gewebes ein Überschreiten der Prostatakapsel mit Infiltration der Samenblasen oder eine Lymphgefäßcarcinose zeigt und somit eine Radikaloperation nicht mehr möglich ist, sollten aufgrund des hormonabhängigen Tumorwachstums beim Prostatakrebs die Orchiektomie und Hormonbehandlung durchgeführt werden.

Die besten Behandlungsergebnisse, nämlich eine 3-Jahresheilung von 78.5 % und eine 5-Jahresheilung von 59.8 %, wurden mit der radikalen Prostatektomie erzielt. Es kamen jedoch nur 28 Patienten (= 9 %) im Frühstadium des Karzinoms (Tumorstadium A und B) für die Operation infrage.

Hinsichtlich der Behandlungsergebnisse nach hormoneller Therapie stimmen wir in etwa mit den Ergebnissen anderer Kliniken (NESBIT u. BAUM; POOL u. THOMPSON; RÖHL; GACA) überein.

Nach Orchiektomie und anschließender antiandrogener Behandlung wurde eine 3-Jahresheilung von 63.9 % bei

Patienten ohne Metastasen und von 32.9 % bei Patienten mit Metastasen erreicht.

Die entsprechenden 5-Jahresdaten liegen für Patienten ohne Metastasen bei 40 % (RÖHL: 40 %; NESBIT u. BAUM: 43.6 %; POOL u. THOMPSON: 39 %), für Patienten mit Metastasen bei 20.4 % (RÖHL: 20 %; NESBIT u. BAUM: 20 %; POOL u. THOMPSON: 16.8 %).

Diese Ergebnisse sind also deutlich schlechter als die der V.A. Studie (5-Jahresheilung: 48 %) bei entsprechender Behandlung. Der mögliche Verdacht, die Ursache hierfür liege in einem anderen Durchschnittsalter der Patienten, in anderen Vorerkrankungen und in einer anderen Verteilung auf die verschiedenen Stadien der Erkrankung begründet, läßt sich nicht bestätigen.

Östrogenbehandlung und Orchiektomie sind auch bei dem hier untersuchten Krankengut der alleinigen Hormonbehandlung eindeutig überlegen.

Bei ausschließlicher Östrogenbehandlung wurde eine Rate der 3-Jahresheilung von 49 % (ohne Metastasen) und 25.5 % (mit Metastasen) erzielt. Das entsprechende 5-Jahresergebnis lag bei 27.4 % (29 % bei POOL u. THOMPSON) bzw. 7.5 % (9.7 % bei POOL u. THOMPSON).

Unbehandelte Patienten ohne Metastasen erreichten eine 3-Jahres-Überlebensrate von nur 19.3 % und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 11.2 %; keiner dieser Patienten mit Metastasen erreichte die 5-Jahresgrenze.

Wegen der geringen Zahl der Fälle ist ein Vergleich der Überlebensdaten der drei Patienten, die orchiectomiert wurden, mit anderen Behandlungsgruppen nicht möglich. Bemerkenswert ist jedoch, daß zwei dieser Kranken 7 bzw. 8 Jahre nach der Operation noch lebten.

Aus diesen Ergebnissen folgt eine eindeutige Rangordnung hinsichtlich der Wirksamkeit der Therapieformen des Prostatakarzinoms in der Reihenfolge: 1. Radikale

Prostatektomie; 2. Orchiektomie und Östrogenbehandlung; 3. ausschließliche Östrogenbehandlung; 4. keine karzinom-spezifische Behandlung.

Ein aufschlußreiches Bild ergibt sich aus der Betrachtung der 3-bzw. 5-Jahresheilungen ohne Differenzierung nach Behandlungsformen.

Von den Patienten ohne Metastasen lebten nach 3 Jahren noch 65.1 %, nach 5 Jahren noch 40 %.

Von den Patienten mit nachweisbaren Metastasen lebten nach 3 Jahren noch 25 %, nach 5 Jahren aber noch 20.4 %.

Während die jährliche Absterbequote bei Patienten ohne Metastasen fast konstant (ca. 12 %) ist, ist sie in den Fällen mit Metastasen in den ersten 3 Jahren stark progressiv (ca. 25 %) und fällt dann in den folgenden Jahren auf einen Betrag von nur ca. 2 % jährlich ab. Die Ursache hierfür ist darin zu sehen, daß auch die weit fortgeschrittenen Metastasen häufig über längere Zeit auf Östrogene ansprechen, d.h. daß ihr destruktives Wachstum vorübergehend zum Stillstand kommt.

Bei der kritischen Betrachtung der 3- und 5-Jahresheilungen ist in Rechnung zu stellen, daß das Durchschnittsalter der in diese Untersuchung einbezogenen Patienten bei Therapiebeginn 72 Jahre betrug; eine größere Zahl von 3-, 5- bzw. 10-Jahresheilungen ist kaum zu erwarten, da die Patienten dann die durchschnittliche Lebenserwartung gesunder Männer weit überschritten hätten.

86 von 153 (= 56 %) der Patienten sind am Prostatakarzinom und seinen Folgezuständen (Tumorkachexie, Urämie) gestorben. Bei 66 dieser 86 Verstorbenen (= 70 %) lagen generalisierte Metastasen vor. Diese Zahlen verdeutlichen die infauste Prognose, wenn das Karzinom bereits metastasiert hat.

Fast die Hälfte der Todesursachen (44 %) der Patienten mit Prostatakarzinom sind Nichtkrebserkrankungen. Der Anteil der Herz- und Kreislauferkrankungen an den Todesursachen der verstorbenen Patienten beträgt 31.5 %. Im Vergleich dazu sind Herz- und Kreislauferkrankungen zu 39.8 % die Todesursache aller deutschen Männer.¹⁾

Die von den Verfassern der VETERANS-ADMINISTRATION-Studie aufgestellte Behauptung, daß östrogenbedingte Herz- und Kreislauferkrankungen bei den behandelten Patienten für einen größeren Prozentsatz der Todesfälle verantwortlich sind als bei den unbehandelten, kann nicht bestätigt werden.

Bei der Diskussion um die Frage, inwieweit eine intensive kontinuierliche Therapie mit gegengeschlechtlichen Hormonen die Mortalität infolge kardiovaskulärer Schäden erhöht, sollte berücksichtigt werden, daß Störungen der Herz- und Kreislauftätigkeit bei den meist im vorgeführten Lebensalter stehenden Kranken oft schon bei Beginn der Behandlung nachweisbar sind. Auffallend ist immerhin, daß bei dem hier untersuchten relativ kleinen Kollektiv Herz- und Kreislauferkrankungen als Todesursache mit 31.5 % erheblich unter dem statistischen Durchschnitt der Gesamtbevölkerung von 39.8 % lagen.

Diese Diskrepanz verdeutlicht die schon am Anfang dieser Arbeit geäußerte Dringlichkeit, das Krankengut im europäischen Raum statistisch zu erfassen, um anhand einer vergleichbaren Serie von Statistiken das Problem einer adäquaten Behandlung des Prostatakarzinoms zu untersuchen.

1) Bei der kritischen Würdigung dieser Zahlen muß allerdings berücksichtigt werden, daß die Diagnose "Herz- und Kreislauferkrankungen" oft als Verlegensheits-todesursache gestellt wird, die verständlicherweise bei denjenigen Verstorbenen weniger häufig angegeben wird, von denen bereits bekannt ist, daß sie ein Karzinom haben. Auch sind die Todesursachen nur z.T. (in 17 %, vgl. S. 60) autopsisch gesichert.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über die Behandlung und Behandlungsergebnisse von 511 Patienten mit Prostatakarzinom berichtet, die von 1958 bis 1968 in der Urologischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend behandelt wurden.

Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug 72 Jahre. Über 98 % aller Erkrankten waren älter als 55 Jahre.

Als Routinetherapie des Prostatakarzinoms wurde die Orchiektomie durchgeführt und die antiandrogene Behandlung mit 1000 mg Diäthyldioxystilben (HONVAN^(R)) täglich für 10 Tage und 100 mg Östradiolundecylat (PROGENON-DEPO^(R)) 4-wöchentlich angeschlossen.

Bei 28 Patienten wurde die radikale Prostakektomie durchgeführt; 144 Patienten wurden orchiektomiert und mit Östrogenen nachbehandelt. Bei 116 Kranken wurde ausschließlich eine Hormonbehandlung durchgeführt.

In 6 therapieresistenten Fällen wurde die Hypophysen-entsehung mittels Radiogoldimplantation vorgenommen.

Um die einzelnen Behandlungsgruppen miteinander vergleichen zu können, wurden die Prozentsätze der Patienten, die 3 oder 5 Jahre überlebten, einander gegenübergestellt.

Mit der üblichen kombinierten Therapie (Orchiektomie und Östrogenbehandlung) wurde eine 3-Jahresheilungsquote von 63.6 % und eine 5-Jahresheilungsquote von 40 % bei Patienten ohne Metastasen erzielt. Diese Ergebnisse entsprechen denen der älteren amerikanischen und heutigen deutschen Literatur. Bei Vorhandensein von Fernmetastasen lag die Quote der 3-Jahresheilung bei 31.4 %, die der 5-Jahresheilung bei 20.4 %.

Nur zwei Drittel der Patienten, bei denen röntgenologisch Metastasen nachgewiesen worden waren, zeigten auch eine Erhöhung der sauren Phosphatase im Serum.

Von den 311 Kranken in den Jahren 1958 bis 1968 starben 187 (= 60 %). Als Todesursachen fanden sich: Fortschreitendes Karzinomwachstum (56.1 %); Herz-, Kreislauf- und Gefäßerkrankungen (31.5 %); andere maligne Neubildungen (2.5 %); andere Todesursachen (9.9 %).

Der Prozentsatz der Todesursache infolge kardiovaskulärer Erkrankungen liegt deutlich unter dem, der für alle Männer in der Bundesrepublik Deutschland angegeben wird. Das spricht gegen östrogenbedingte Herz- und Kreislaufschäden als häufige Todesursache beim Prostatakarzinom.

VI. L I T E R A T U R

1. ALBERTINI, A.: Histologische Geschulstddiagnostik.
Thieme-Verlag, Stuttgart 1955
2. ALKEN, C.E.: Leitfaden der Urologie.
4. Auf., Thieme-Verlag, Stuttgart 1966
3. ALKEN, C.E. u. H.K. BÜSCHER: Hormonale Behandlung
des Prostatakarzinoms.
Münch.med.Wschr. 99: 872-877 (1957)
4. ALTIERI, A. u. F. SORRENTINO: Urol. Int. 312 u.
350 (1956). Zit. nach BROSIG, W. u.
A.-A. KOLLWITZ (22)
5. ALYEA, E.P. u. A.F. HENDERSON: Castration for car-
cinoma of the prostate: a report of the
immediate results.
J. Urol. (Baltimore) 48: 673-681 (1942)
6. ANDERSEN, R.: Carcinoma of the prostate. Clinical
observation and treatment.
Acta Chir. Scand. Suppl. 246: 35 (1959)
7. BAGSHAW, M.A., W.L. CALDWELL and H.S. KAPLAN:
Efficacy of linear accelerator x-ray
therapy in cancer of the bladder.
J. Urol. (Baltimore) 97: 294-303 (1967)
8. BAKER u. GOVAN: Zit. nach SZENDROI, Z. u. F. BALOGH
9. BALOGH, F. u. Z. SZENDROI: Über die lokale Hormon-
behandlung des Prostatakarzinoms.
Z. Urol. 55: 215-218 (1962)
10. BARON, E. and A. ANGRIST: Incidence of occult
adenocarcinoma of the prostate after
fifty years of age.
Arch. Path. 52: 787 (1941). Zit. nach:
ANDERSEN, R.
11. BAUER, K.H.: Das Krebsproblem.
2. Aufl., Springer-Verlag, Berlin-Götting-
gen-Heidelberg (1963)

12. BELT: Zit. nach: BROSIG, W. (21)
13. BIBUS, B.: Der heutige Stand der Behandlung des Prostatakarzinoms.
Dtsch. med. J. 8: 560-563 (1957)
14. BINSTORFER, F. u. S. BURKERT: Ergebnisse der Behandlung des Prostatakarzinoms.
Klin. Med. (Wien) 14: 614-620 (1959)
15. BIRKE, G. and L.B. WADSTRÖM: Progynon, a Depot Preparation with Oestrogenic Action in the Treatment of Prostatic Carcinoma.
Acta Chir. Scand. 130: 388-392 (1965)
16. BIRKE, G., C. FRANKSSON and L.O. PLANTIN: Estrogen therapy in carcinoma of the prostate.
Acta Chir. Scand. 109: 1 (1955)
17. BOEMINGHAUS, H.: Urologie, Operative Therapie, Klinik, Indikationen.
4. Aufl. Werkverlag Banaschewski, Wöris-hofen 1966
18. BLACKARD, C.E.: Carcinoma of the prostate: a review. I. Incidence, etiology, pathology and diagnosis.
Lancet (Minneapolis). 87: 477-484 (1967)
19. BLACKARD, C.E.: Carcinoma of the prostate: a review. II. Treatment according to clinical stage of the cancer.
Lancet (Minneapolis). 88: 5-15 (1968)
20. BRENDLER, H.: Current status of endocrine treatment of prostate cancer.
Vortrag Jahresversammlung Amer. med. Ass. San Francisco 1966
21. BROSIG, W.: Diagnose und Therapie der Prostata-erkrankungen im höheren Mannesalter.
Med. Welt. 18: 77-83 (1967)
22. BROSIG, W. u. A.-A. KOLLWITZ: Der heutige Stand der Hormontherapie in der Urologie.
Med. Mitt. Schering, Berlin. 21: 84-90 (1960)

23. BROSIG, W.: Erkrankungen der Prostata.
Vortrag: Wochenendtagung Timmendorfer
Strand der Akademie für ärztliche Fort-
bildung in der Ärztekammer Berlin.
5.-8.IX.1968
24. BROSIG, W. u. A.-A. KOLLWITZ: Zur Indikation und
Technik der radikalen Prostatektomie.
Urologe 5: 137-141 (1966)
25. BROSIG, W.: Ausführungen vor Vertretern der Berliner
Presse am 23.10.1968 anlässlich des Kongr.
d. Dtsch.Ges.Urol.
26. BUCHBERGER, H.G. u. M.A. BAUCHWITZ: Zytologische
Untersuchungen über die hormonale Wirkung
in der Behandlung des Prostatakarzinoms.
Z. Urol.56: 411 (1963)
27. BUCHBERGER, H.G. u. H. KRACHT: Zur Klinik des Pro-
statakarzinoms unter besonderer Berück-
sichtigung der Frühdiagnose.
Berl. Med. 16: 379-382 (1965)
28. BUDNIOK, R., H.G. STOLL u. G. ALTWATER: Organ-
spezifische Chemotherapie des Prostata-
karzinoms.
Dtsch. med. Wschr. 80: 143-146 (1955)
29. BÜCHNER, F.: Spezielle Pathologie.
4. Aufl. Urban u. Schwarzenberg, München-
Berlin 1965
30. BUMPUS, H.C.: Carcinoma of the prostate; clinical
study of one thousand cases.
Surg. Gynec. Obstet. 43: 150-155 (1926)
31. VAN BUSKIRK, K.E. and J.C. KIMBROUGH: Carcinoma of
the prostate.
J. Urol. (Baltimore) 71: 742-747 (1954)
32. CHWALLA, R.: Urologische Endokrinologie.
Springer-Verlag, Wien 1951
33. COLBY, F.H.: Carcinoma of prostate: results of
total prostatectomy.
J. Urol. (Baltimore) 69: 797-806 (1953)

34. DRUCKREY, H. u. S. RÅABE: Organspezifische Chemotherapie des Krebses (Prostata-Karzinom).
Klin. Wschr. 30: 882-884 (1952)
35. EMMET, J.L., L.F. GREENE and A. PAPANTONIOU: Endocrine therapy in carcinoma of the prostate gland.
J. Urol. (Baltimore) 83: 471-484 (1960)
36. FERGUSON, J.O. and D.E.H. PHILLIPS: A clinical evaluation of radioactive pituitary implantation in the treatment of advanced carcinoma of the prostate.
Brit. J. Urol. 34: 485-492 (1962)
37. FLEMING, F., W. EGGELING u. G.W. HEISE: Der heutige Stand der Behandlung des Prostatakarzinoms.
Münch. med. Wschr. 99: 1423-1425 (1957)
38. FLOCKS, R.H., H.B. ELKINS and O. CULP: Treatment of cancer of prostate by interstitial injection of Au¹⁹⁸. Studies in the problem of distribution.
J. Urol. (Baltimore) 77: 505 (1957)
39. FLOCKS, R.H., O. CULP and R. PORTO: Lymphatic spread from prostatic cancer.
J. Urol. (Baltimore) 81: 194-196 (1959)
40. FRAME, E. and H. JEWETT: The excretion of 17-Ketosteroid in carcinoma of the prostate.
J. Urol. (Baltimore) 52: 330-333 (1944)
41. FRANZEN, S., G. GIERTZ and J. JAJIZEK: Cytological Diagnosis of Prostatic Tumors by Transrectal Aspiration Biopsy.
Brit. J. Urol. 32: 193-194 (1960)
42. FREUDENBERG, K.: Grundriß der medizinischen Statistik.
Schattauer-Verlag, Stuttgart 1962
43. GACA, A., H.E. KÖHNLEIN u. H. KÖTTGEN: Der Prostatakrebs und seine Prognose unter Hormonbehandlung.
Med. Welt 19: 961-967 (1968)

44. GAMEN, E.J.: Carcinoma of the prostate gland:
5-year-survival following antiandrogenic
treatment.
J. Urol. (Baltimore) 76: 179-181 (1956)
45. GERATHLY u. BOYD: Zit. nach: SZENDROI, Z. u. F. BALOGH.
46. GÖTZ u. KREBS: Zit. nach: SZENDROI, Z. u. F. BALOGH.
47. GOODWIN, W.E.: Radical prostatectomy after previous
prostatic surgery.
J. amer. med. Ass. 148: 799 (1952)
48. GOTTHARDT, E. u. U. LINDSTRÖM: Untersuchungen wäh-
rend der Hormontherapie des Prostatakarzi-
noms.
Chir. 36: 457-461 (1965)
49. GRAVES, R.C. and R.E. MILITZER: J. Urol. (Balti-
more) 33: 235 (1935). Zit. nach ANDERSEN, R.
50. HAHN, M., I. CAPSKA u. B. VAVREIN: Zur Diagnostik
des Prostatakarzinoms.
Z. Urol. 55: 195-208 (1962)
51. HASCHE-KLÜNDER, R. u. A. GACA: Neue Wege zur Be-
handlung des Prostatakarzinoms.
Med. Klin. 50: 2032-2035 (1955)
52. HASSELBACHER, K.: Zur antiandrogenen Therapie des
Prostatakarzinoms.
Th.d.G. 107: 601-612 (1968)
53. HEER, H. u. P. TSIMITAKIS: Das Prostatakarzinom
und seine Behandlung.
Urol. Int. 13: 74-110 (1962)
54. HENDRISCHK, A.: Die Behandlung des Prostata-
karzinoms mit Epiphysenextrakt.
Inaug. Diss. FU Berlin 1965
55. HENLINE, R.B.: J. Amer. med. Ass. 122: 785 (1943).
Zit. nach: ANDERSEN, R.
56. HERBST: Zit. nach: ANDERSEN, R.

57. HEUSCH, R.: Über Veränderungen des Prostatakarzinomgewebes durch Behandlung mit weiblichem Keimdrüsenhormon.
Z. Urol. 45: 617-655 (1952)
58. HILL, B.R. and C. LEVI: Cancer 7: 136 (1954).
Zit. nach: BUCHBERGER, H.G. u. H. KRACHT.
59. HIRST, A.E. and R.T. BERGMANN: Cancer; 7: 136 (1954);
zit. nach: ANDERSEN, R.
60. HORSTMANN, W.: Pathologisch-anatomische Untersuchungen über geschwulstartige Erkrankungen der Prostata, insbesondere über das Carcinom.
Z. Urol. 45: 50-59 (1952)
61. HRYNTSCHAK, Th.: Die Hypertrophie und das Carcinom der Prostata,
in: Wiener Beiträge zur Urologie. Wien 1948
62. HÜDEPOHL, F.: Das Prostata-Carcinom.
In: Probl.d.Krebsbekämpfung II, S.122-31
Landesausschuß Berlin für Krebsbekämpfung e.V. Berlin 1965
63. HUGGINS, C.: Endocrine Factors in Cancer.
J. Urol. (Baltimore) 68: 875-84 (1952)
64. HUGGINS, C. and C.V. HODGES: Studies on prostatic cancer.
I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate.
Cancer Res. 1: 293-297 (1941). Zit. nach: SZENDROI, Z. u. F. BALOGH
65. HUGGINS, C., R.E. STEVENS and C.V. HODGES: Studies on prostatic cancer.
II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland.
Arch. Surg. 43: 209-223 (1941).
Zit. nach: SZENDROI, Z. u. F. BALOGH
66. JEWETT, H.J.: Radical perineal prostatectomy for cancer of the prostate: an analysis of 190 cases.
J. Urol. (Baltimore) 61: 277-280 (1949)

67. JOO, G.D.: Erfahrungen mit der HONVAN-Therapie des Prostatakarzinoms.
Med. Welt 17: 61-64 (1966)
68. KAHLER, J.E.: Carcinoma of the prostate gland; a pathological study.
J. Urol. (Baltimore) 41: 557-574 (1939)
Zit. nach: SZENDROI, Z. u. F. BALOGH
69. KAUFMAN, J.J., M. ROSENTHAL and W.E. GOODWIN:
Methodes of diagnosis of carcinoma of the prostate: a comparison of clinical impression, prostatic smear, needle biopsy, open perineal biopsy and transurethral biopsy.
J. Urol. (Baltimore) 72: 450-465 (1954)
70. KAUFMAN, J.J. and J.J. SCHULZ: Needle biopsy of the prostate: a re-evaluation.
J. Urol. (Baltimore) 87: 164 (1962)
71. KELAMI, A.: Persönliche Mitteilungen an den Verf.
72. KIMBROUGH, J.C.: Carcinoma of the prostate. Five year following up patients treated by radical surgery.
J. Urol. (Baltimore) 76: 287-291 (1956)
73. KIMBROUGH, J.C. and E.L. LEWIS: Carcinoma of Prostate in Young Adults.
J. Urol. (Baltimore) 68: 626-630 (1952)
74. KLETSCHKE, H.G.: Ergebnisse der Honvanbehandlung des Prostatakarzinoms.
Z. Urol. 52: 615-622 (1959)
75. KLIKA, M.: Carcinoma prostatae; seine Diagnose und Therapie.
Wien.med. Wschr. 107: 231-236 (1957)
76. KLOSTERHALFEN, H.: Die heutigen Behandlungsmethoden des Prostatakarzinoms.
Berl. Med. 11: 467-470 (1960)
77. KLOSTERHALFEN, H.: Die Behandlungsmethoden des Prostatakarzinoms.- Versuch einer medikamentösen Androgen-Blockade der Nebennierenrinde.
In: K.H. BAUER, A. BRUNNER u. K. LINDEMANN:
Ergeb.d.Chir.u.Orthop. Bd. 45. Springer-Verlag; Berlin-Göttingen-Heidelberg 1963

78. KLOSTERHALFEN, H.: Zur Frage der Kastration beim Prostata-Carcinom.
Urologe 1: 123 (1962)
79. KLOSTERHALFEN, H., K.D. VOIGT u. J. TAMM: Die Wirkung der Orchiektomie auf die Ausscheidung von Testosteron, 17-Ketosteroiden, Oestrogenen, Pregnan diol, 17-OH-Kortikosteroide und Gonadotropin im Urin.
Urol. int. 20: 364-375 (1965)
80. KÖRBLER, J., O. MIKAC-DEVIC u. E. STOJANOV: Elektrophoretische Untersuchungen über die Verteilung der Plasmaproteine bei Krebskranken.
Krebsarzt 12: 21-29 (1957)
81. KOFMAN: Zit. nach: KOLLWITZ, A.-A. (83)
82. KOLLWITZ, A.-A. u. H. KRACHT: Maligne Tumoren in der Urologie.
FFP (Med.) 9: 302-307 (1966)
83. KOLLWITZ, A.-A.: Die zytostatische Therapie bei Tumoren des Urogenitaltraktes.
Vortrag auf dem Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Urologie. Berlin 1968.
84. LEWIS: Zit. nach SZENDROI, Z. u. F. BALOGH
85. MARTZ, G.: Die Behandlung des Prostatacarcinoms beim Versagen der Östrogene.
Urologe 1: 124-127 (1962)
86. MARTZ, G.: Die hormonale Therapie des Prostatakarzinoms.
Internist 9: 375-380 (1968)
87. MAY, F.: Die hormonale Behandlung der Prostatahypertrophie und des Prostatakarzinoms.
Med. Klin. 45: 1585 (1950)
88. MAYOR: Zit. nach: BROSIG, W. (21)
89. MOKHORT: Zit. nach SZENDROI, Z. u. F. BALOGH
90. MOOR and GAYNOR: Zit. nach: HEER, H. u. P. TSIMITAKIS

91. MOORE, R.A.: Benign hypertrophy and carcinoma of the prostate. Occurrence and experimental production in animals.
Surg. 16: 152-167 (1944)
Zit. nach: SZENDROI, Z. u. F. BALOGH
92. MÜNGER: Zit. nach VAHLENSIECK, W.
93. NAGEL, R. u. W. BROSIG: Erkrankungen der Vorsteherdrüse.
Z. ärztl. Fortbild. 54: 783-797 (1965)
94. NESBIT, R.M. and W.L. BAUM: A clinical and statistical study on endocrine therapy in 1818 cases of prostatic carcinoma.
J. amer. med. Ass. 143: 1317-1320 (1950)
95. NESBIT, R.M. and W.C. BAUM: Serum phosphatase determinations of prostatic cancer. Review of 1150 cases.
J. amer. med. Ass. 145: 1321-1323 (1951)
96. NEWMANN, H.R. Present status of carcinoma of prostate gland.
Conn.Med. 24: 352-356 (1956)
Zit. nach: SZENDROI, Z. u. F. BALOGH
97. OBERNDORFER: Zit. nach: HEER, H. u. P. TSIMITAKIS
98. PAGEL, W.: Ergebnisse der konservativen Therapie des Prostatakarzinoms.
Z. Urol. 50: 681-688 (1957)
99. POOL, T.C. and G.J. THOMPSON: Conservative treatment of carcinoma of the prostate.
J. amer.med.Ass. 160: 833-837 (1956)
100. PYTEL u. FIRESTATTER: Zit. nach: VAHLENSIECK, W.
101. REINHARDT, F., J. RAISP u. W. ZIMMER: Wien.klin. Wschr. 33: 491 (1955).
Zit. nach: ZINNER, G.
102. RICH, A.R.: J. Urol. (Baltimore) 33: 215 (1935)
103. RICHTERLICH, R., H. WEBER, B. ENDTNER u. W.v. NIEDERHÄUSERN: Die Früherfassung des Prostatakarzinoms durch Bestimmung der sauren Phosphatase im Plasma.
Dtsch.med.Wschr. 88: 1421-1426 (1963)

104. RÖHL, L. u. O. HALLWACHS: Der gegenwärtige Stand der Behandlung des Prostatakarzinoms. Langenbeck's Arch. Klin. Chir. 311: 263-271 (1965)
105. SAPHIR, O.: Spezielle Pathologie für die klinische und pathol. Praxis. Thieme-Verlag, Stuttgart 1961
106. SCOTT, W.W.: An evaluation of endocrine therapy plus radical prostatectomy in the treatment of advanced carcinoma of the prostate. J. Urol. (Baltimore) 91: 613-618 (1964)
107. SIEBLEY, J.A., G. FLEISCHER and G.M. HIGGINS: Cancer 5: 306 (1955) Zit. nach: BUCHBERGER, H.G. u. H. KRACHT
108. SIMMONDS: Zit. nach: ANDERSEN, R.
109. SMITH, D.R.: Allgemeine Urologie. Übers. u. bearb. v. E. SCHMIEDT u. H. FROHMÜLLER. Urban u. Schwarzenberg. München-Berlin-Wien 1968
110. SZENDROI, Z.: Die Bedeutung der Elektrophorese bei urologischen Erkrankungen. Acta med. 5: 93 (1954) Zit. nach: SZENDROI, Z. u. F. BALOGH
111. SZENDROI, Z. u. F. BALOGH: Der Prostatakrebs. Akadémiai Kiadó, Budapest 1965
112. STAEBLER, W.: Die Hormonbehandlung bei der sogenannten Prostatahypertrophie und beim Prostatakarzinom. Z. Urol. Sonderheft: 103 (1949)
113. STAUBITZ, W. J., O.J. OBERKIRCHNER and M.H. LENT: Clinical results of treatment of prostatic carcinoma over 10-year period. J. Urol. (Baltimore) 72: 939-945 (1954)
114. STATISTISCHES BUNDESAMT WIESBADEN: Internationales und deutsches Verzeichnis der Krankheiten. Revision 1955. Stuttgart 1958

115. STATISTISCHES BUNDESAMT WIESBADEN: Statistisches Jahrbuch der Bundesrepublik Deutschland 1967.
Kohlhammer-Verl. Stuttgart-Mainz. 1968
116. TJADEN u. Mitarb.: Zit. nach: NAGEL, R. u. W. BROSIG!
117. TRUNNY and DUFFY: Zit. nach: SZENDROI, Z. u. F. BALOGH
118. TRUSS, F., BERGERHOF: Zur Diagnostik und Verlaufskontrolle des Prostatakarzinoms.
Med. Welt. 13: 1501-1505 (1962)
119. ÜBELHÖR, R.: Das Prostatakarzinom.
Urol. Symposion Innsbruck 1965
Urol. Int. 21: 77-89 (1966)
120. VAHLENSIECK, W.: Hormontherapie in der Urologie.
Aesth. Med. 16: 295-304 (1967)
121. VALERIO, A.: Die Behandlung der Prostatahypertrophie mit männlichen und weiblichen Sexualhormonen.
Dtsch. med. Wschr. 61: 1133 (1936)
122. THE VETERANS ADMINISTRATION COOPERATIVE UROLOGICAL RESEARCH GROUP: Carcinoma of Prostate: Treatment Comparisons.
J. Urol. (Baltimore) 98: 516-522 (1967)
123. THE VETERANS ADMINISTRATION COOPERATIVE UROLOGICAL RESEARCH GROUP: Treatment and survival of patients with cancer of the prostate.
Surg. Gynec. Obstet. 124: 1011-1017 (1967)
124. WARNECKE, C.E.: Gezielte zytostatische Therapie des Prostatakarzinoms.
Bruns' Beitr. klin. Chir. 190: 341 (1955)
125. WILDBOLZ, E.: Lehrbuch der Urologie.
4. Aufl. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1959
126. WITTE, S.: Die Chemotherapie bei malignen Tumoren.
Internist 9: 365-375 (1968)

127. WOJEWSKI, A.: The evaluation of methods applied
in diagnosis of prostatic cancer.
Urol. Int. 14: 140-159 (1962)
128. YOUNG, H.H.: The Radical Cure of Cancer of the
Prostate.
Surg. Gynec. Obstet. 64: 472 (1937)
129. ZIMMER, G. u. H. EHRLICH: Zur Problematik der
verminderten Serumphosphatase.
Z. Urol. 52: 707-712 (1959)
130. ZINNER, G.: Gezielte, durch Zytodiagnostik kon-
trollierte Hormontherapie beim Prostata-
karzinom.
Wien.klin. Wschr. 73: 334 (1961)
131. GEIGY, Wissenschaftliche Tabellen
7. Auflage. Basel 1968

A n h a n gTab. 30: Auszug aus: Allgemeine Deutsche Sterbetafel Männer von 1949/51

Alter x Jahre	Sterbewahr- scheinlich- keit q_x (‰)	Lebende des Al- ters x	Anzahl d. Toten zwischen den Altern x und
	d_x / l_x	l_x	$x + {}^1d_x$
60	18.9	72 852	1374
61	20.3	71 478	1475
62	22.4	70 003	1566
63	24.4	68 437	1665
64	26.7	66 772	1782
65	29.0	64 990	1880
66	31.8	63 110	2013
67	34.2	61 097	2112
68	38.1	58 985	2240
69	40.6	56 745	2351
70	40.0	54 394	2500
71	50.4	51 894	2616
72	55.7	49 278	2750
73	61.4	46 528	2862
74	66.5	43 666	2900
75	73.2	40 766	3022
76	81.9	37 644	3080
77	92.4	34 564	3192
78	98.6	31 372	3086
79	110.9	28 286	3180
80		25 106	

Tab. 31: Todesursachen deutscher Männer
 (nach Stat. Jahrbuch der BRD 1968)

Todesursache	Häufigkeit (%)
Herz- u. Kreis- laufkrankheiten	39,8
Maligne Neu- bildungen	19,3
Krankheiten der Atmungs- u. Ver- dauungsorgane	13,2
Unnatürlicher Tod	8,4
Übrige Erkrankungen	19,3

Für die freundliche Überlassung des Themas
und die Unterstützung bei der Durchführung
der Arbeit bin ich Herrn Professor Dr. med.
A.-A. Kollwitz zu großem Dank verpflichtet.

Ebenso danke ich Herrn Dr. med. A. Hendrichk
und Herrn Oberarzt Dr. H. Kracht für die wert-
vollen Anregungen zu der vorliegenden Arbeit.

L e b e n s l a u f

Am 24.12.1937 wurde ich als drittes Kind des Lehrers Wilhelm Lecking und seiner Ehefrau Martha, geb. Becker, in Schwerte geboren.

Während der Kriegsjahre 1943 bis 1944 lebten meine Familie und ich in Eisenärzt/Obb., wo ich auch 1943 eingeschult wurde. Nach unserer Rückkehr nach Schwerte im Jahre 1945 besuchte ich bis 1948 die Volksschule in Schwerte.

Von 1948 bis 1957 besuchte ich das Städtische Gymnasium in Schwerte und legte dort 1957 die Reifeprüfung ab. 1957 begann ich mit dem Studium des Wirtschafts - ingenieurwesens in der Fakultät für Wirtschaftswissenschaften an der Technischen Universität Berlin, legte dort 1960 die Diplom-Vorprüfung ab und schloß 1963 das Studium mit der Diplom-Hauptprüfung als Diplom-ingenieur ab.

Nach vorübergehender Tätigkeit in der Industrie begann ich 1965 mit dem Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin. 1966 legte ich die naturwissenschaftliche und 1967 die ärztliche Vorprüfung ab. Die ärztliche Prüfung habe ich am 4.2.1971 bestanden.

